

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ ПРОФЕССОРА В. Ф. ВОЙНО-ЯСЕНЕЦКОГО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Довбыш Николай Юрьевич

**ДИАГНОСТИКА И ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ ВЕНТИЛЯТОР-
АССОЦИИРОВАННОЙ ПНЕВМОНИИ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ
НАРУШЕНИЕМ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ**

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор А.И. Грицан

Красноярск – 2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 СПОРНЫЕ И НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ВЕНТИЛЯТОР-АССОЦИИРОВАННОЙ ПНЕВМОНИИ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ НАРУШЕНИЕМ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	11
1.1 Распространенность и причины возникновения ВАП у больных с ОНМК	11
1.2 Особенности этиопатогенеза, диагностики и клинических проявлений ВАП у больных с инсультом.....	15
1.3 Общие принципы интенсивной терапии ВАП у больных с ОНМК.....	22
1.4 Оценка эффективности антибактериальной терапии ВАП у больных с ОНМК.....	26
1.5 Методы профилактики ВАП у больных с ОНМК.....	27
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	34
2.1 Методы диагностики инсульта и органических дисфункций.....	41
2.2 Методы статистической обработки материала.....	43
ГЛАВА 3 ФАКТОРЫ РИСКА И МИКРОБНЫЙ ПЕЙЗАЖ РАННЕЙ И ПОЗДНЕЙ ВЕНТИЛЯТОР-АССОЦИИРОВАННОЙ ПНЕВМОНИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИНСУЛЬТАМИ.....	44
3.1 Обсуждение полученных данных.....	51
ГЛАВА 4 ДИНАМИКА ТЯЖЕСТИ СОСТОЯНИЯ, ПАРАМЕТРОВ БИОМЕХАНИКИ ДЫХАНИЯ, ГАЗООБМЕНА, УРОВНЯ СРБ И ПКТ У ПАЦИЕНТОВ С ИНСУЛЬТАМИ ПРИ РАЗВИТИИ РАННЕЙ И ПОЗДНЕЙ ВЕНТИЛЯТОР-АССОЦИИРОВАННОЙ ПНЕВМОНИИ.....	56
4.1 Обсуждение полученных данных.....	63
ГЛАВА 5 ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ МЕТОДИКИ НАЛОЖЕНИЯ ТРАХЕОСТОМЫ (ПЕРКУТАННОЙ ДЕЛИТАЦИОННОЙ И КЛАССИЧЕСКОЙ) НА ФАКТОРЫ РИСКА, СРОКИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ	

ВЕНТИЛЯТОР-АССОЦИИРОВАННОЙ ПНЕВМОНИИ И ИСХОДЫ У ПАЦИЕНТОВ С ОНМК.....	68
5.1 Обсуждение полученных данных.....	71
ГЛАВА 6 АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ РАННЕЙ И ПОЗДНЕЙ ВЕНТИЛЯТОР-АССОЦИИРОВАННОЙ ПНЕВМОНИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОНМК.....	73
6.1 Обсуждение полученных данных.....	86
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	89
ВЫВОДЫ.....	113
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	115
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	117
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	120
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.....	150
ПРИЛОЖЕНИЕ А Шкала Комы Глазго (Glasgow Coma Score).....	152
ПРИЛОЖЕНИЕ Б ШкалаFOUR (Full Outline of UnResponsiveness).....	153
ПРИЛОЖЕНИЕ В Шкала NIHSS.....	155
ПРИЛОЖЕНИЕ Г Шкала SOFA (Sequential Organ Failure Assessment).....	157
ПРИЛОЖЕНИЕ Д ШкалаAPACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation).....	158
ПРИЛОЖЕНИЕ Е Синдром системного воспалительного ответа (ССВО).....	161
ПРИЛОЖЕНИЕ Ж Диагностические критерии ОРДС (предложенные Американско-Европейской конференцией по ОРДС).....	162
ПРИЛОЖЕНИЕ И Берлинские критерии ОРДС.....	163
ПРИЛОЖЕНИЕ К Шкала повреждения легких (Lung Injury Score).....	164
ПРИЛОЖЕНИЕ Л Клиническая шкала инфекции легких (CPIS).....	165
ПРИЛОЖЕНИЕ М Шкала исходов Глазго.....	166

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Сосудистые заболевания головного мозга являются важнейшей медико-социальной проблемой в целом, и для анестезиологии-реаниматологии в частности, в связи с их большой распространенностью, высокой смертностью и высокой степенью инвалидизации [18; 172; 181].

Следует констатировать, что благодаря эффективной и своевременной нейрореанимационной и нейрохирургической помощи, больные с массивными сосудистыми поражениями мозга все чаще переживают острейший период, и неврологические осложнения инсульта во многих случаях уже не определяют тяжесть состояния больных и летальный исход [46; 55; 88; 177; 180]. На первый план при тяжелом инсульте, который встречается в 45 % случаев, начинает выступать экстрацеребральная патология, а присоединение вентилятор-ассоциированной пневмонии (ВАП) у больных с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) [39; 40; 41; 226] приводит к более чем к 3-х кратному увеличению летальности (например, 30-дневная летальность у пациентов с пневмонией была 26,9 % (171/635), а без присоединения пневмонии – 4,4 %).

Пик частоты развития ВАП приходится на 5–9 сутки респираторной поддержки и аккумулирующий эффект напрямую зависит от длительности искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [43; 62; 67; 177; 199].

Принято считать, что в развитии ранней ВАП (в течение первых пяти суток нахождения пациента на ИВЛ) принимают участие орофарингеальные микроорганизмы, а в развитии поздней ВАП – госпитальная флора, которая является полирезистентной [8; 24; 49; 26; 219; 220; 221; 227].

Однако отсутствуют исследования по определению основных этиологических факторов развития ВАП у больных с острым нарушением мозгового кровообращения, дифференцированной терапии при развитии ранней и поздней ВАП.

Требуется оценка возможности применения таких биомаркеров воспаления

как С-реактивный белок (СРБ) и прокальцитонин для диагностики ВАП у больных с ОНМК, а также эффективности проведения антибактериальной терапии (АБТ) с применением шкалы CPIS и динамики уровня СРБ.

Некоторыми авторами описаны изменения газообмена и биомеханики легких при инсульте, в то же время практически отсутствуют данные о динамике параметров газообмена и механических свойств лёгких при развитии ВАП у данной категории пациентов [9; 15; 54; 246; 258].

Следует констатировать, что исследователями обсуждаются различные мнения по поводу сроков наложения трахеостомы. Для пациентов с тяжелым инсультом, как ишемическим, так и геморрагическим, для минимизации отрицательных последствий длительной интубации и ИВЛ, была показана возможность и безопасность наложения ранней трахеостомии [6; 35; 42; 80; 81; 82; 155; 156; 159; 185]. Остается недостаточно изученным вопрос о влиянии сроков и метода наложения трахеостомы на состояние пациента и сроки развития вентилятор-ассоциированной пневмонии.

Все выше сказанное и определяет актуальность настоящего исследования.

Цель исследования

Улучшить качество интенсивной терапии больных с инсультами на основе разработки и внедрения алгоритма диагностики и лечения вентилятор-ассоциированных пневмоний.

Задачи исследования

1. Провести сравнительную характеристику факторов риска и микробного пейзажа при развитии ранней и поздней вентилятор-ассоциированной пневмонии у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения.

2. Сравнить в динамике тяжесть состояния по интегральным шкалам; С-реактивный белок и прокальцитониновый тест; параметры газообмена и механических свойств лёгких у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения при развитии ранней и поздней вентилятор-ассоциированной

пневмонии.

3. Изучить сроки развития вентилятор-ассоциированной пневмонии и исходы у пациентов с инсультами в зависимости от способа наложения трахеостомы.

4. Оценить эффективность антибактериальной терапии и ее результаты при лечении ранней и поздней вентилятор-ассоциированной пневмонии у пациентов с инсультами.

5. Определить факторы, повышающие риск летального исхода у больных с острым нарушением мозгового кровообращения при развитии как ранней, так и поздней вентилятор-ассоциированной пневмонии и оценить ее влияние на конечные результаты лечения.

6. Разработать алгоритм профилактики и интенсивной терапии вентилятор-ассоциированной пневмонии у больных с острым нарушением мозгового кровообращения.

Научная новизна

Доказано, что факторами риска развития как ранней, так и поздней ВАП у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения, которым проводится респираторная поддержка, являются: возраст 65 лет и старше, локализация зоны инсульта в бассейне внутренней сонной артерии (ВСА), сопровождающаяся расстройствами сознания.

Впервые определено, что у пациентов с ОНМК, которым проводится респираторная поддержка, в микробном пейзаже ранней ВАП в качестве возбудителя пневмонии преобладают монокультуры и грамположительная флора; а для поздней ВАП характерны микробные ассоциации с превалированием грамотрицательных возбудителей.

Впервые выявлено, что, несмотря на отсутствие при начале респираторной поддержки явных изменений со стороны легких, у пациентов с ОНМК имели место нарушения газообмена ($PaO_2/FiO_2 < 300$ мм рт. ст.). Возникновение ВАП как в раннем, так и в позднем периоде не сопровождалось нарастанием тяжести

расстройств газообмена и биомеханики дыхания; и, соответственно, не развивался острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). Установлено, что определение уровня СРБ в динамике, а не ПКТ, определенного полуколичественным методом, является дополнительным диагностическим критерием развития ВАП у больных с ОНМК.

Доказано, что применение у пациентов с ОНМК, находящихся на ИВЛ, методики перкутанной трахеостомии (в сравнении с классической) обеспечивало тенденцию к меньшей продолжительности ИВЛ, меньшей длительности нахождения в отделении анестезиологии и реанимации (ОАР), в условиях стационара и летальности.

Научно обосновано, что для обеспечения эффективности антибактериальной терапии необходимо учитывать сроки возникновения ВАП (ранняя или поздняя), локальные характеристики антибиотикорезистентности, в том числе высокую распространенность резистентности возбудителей к ципрофлоксацину, β -лактамазам расширенного спектра, высокой степени распространенности MRSA. При развитии поздней ВАП предпочтительным является проведение стартовой деэскалационной АБТ, так же как и при наличии факторов риска MDR возбудителей при ранней ВАП. Показано, что снижение уровня СРБ, а не изменение по шкале CPIS, является показателем эффективности проводимой антибактериальной терапии.

Определены факторы, повышающие риск атрибутивной летальности у больных с ОНМК, при развитии как ранней, так и поздней ВАП.

Практическая значимость работы

Своевременное установление диагноза как ранней, так и поздней ВАП, у пациентов с ОНМК необходимо осуществлять на основе динамической оценки по шкалам LIS, CPIS, признаков синдрома системной воспалительной реакции (ССВР), уровня СРБ.

У пациентов с ОНМК наиболее целесообразно осуществлять наложение трахеостомы перкутанным методом.

Предложены параметры вентиляции, обеспечивающие адекватность респираторной поддержки у пациентов с ВАП и ОНМК.

Программу антибактериальной терапии, как при ранней, так и при поздней ВАП, целесообразно выполнять с учетом сроков ее возникновения, локальных характеристиках антибиотикорезистентности, результатах микробиологического мониторинга и динамики уровня СРБ на 3-и сутки от момента начала антибактериальной терапии.

Оценку эффективности лечения пациентов с ВАП и ОНМК необходимо проводить не только с учетом объема повреждения мозга, но и факторов риска неблагоприятного исхода (нарастание проявлений органной недостаточности оцененной по шкале SOFA более 6 баллов при развитии ВАП; отсутствие уменьшений проявлений органной дисфункции на 3-и сутки от момента развития ВАП; повышение уровня натрия до верхних границ нормы на 7-е сутки от момента развития ВАП; тяжесть повреждения по шкале LIS более 0,6 баллов при развитии ВАП; необходимость смены АБТ в более 50 % случаев).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Ранняя и поздняя вентилятор-ассоциированной пневмония у пациентов с инсультами, которым проводится респираторная поддержка, имеют одинаковые факторы возникновения риска.

2. У пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения, находящихся на респираторной поддержке, своевременная диагностика вентилятор-ассоциированной пневмонии основывается на динамической оценке по шкалам LIS, CPIS, по С-реактивному белку, по количеству признаков синдрома системной воспалительной реакции, а ее возникновение не сопровождается развитием острого респираторного дистресс-синдрома.

3. Способ перкутанной трахеостомии (в сравнении с классической) в процессе проведения респираторной поддержки у пациентов с инсультами является предпочтительным.

4. При развитии у пациентов с острым нарушением мозгового

кровообращения как ранней, так и поздней вентилятор-ассоциированной пневмонии, предикторами возникновения летального исхода являются обширность зоны повреждения головного мозга и наличие факторов риска атрибутивной летальности.

Апробация работы

Материалы диссертации апробированы на научно-практических конференциях Красноярской краевой клинической больницы (г. Красноярск, 2013 г.), краевой научно-практической конференции анестезиологов и реаниматологов «Актуальные вопросы интенсивной терапии, анестезии» (Красноярск, 2012 г., 2014 г.), доклады: IV-м Международном конгрессе по респираторной поддержке (Красноярск, 2013 г.); 26th Annual Congress European Society of Intensive Care Medicine, 2013; на международном конгрессе «Нейронауки» (Красноярск, 2014 г.), на заседании обществ анестезиологов и реаниматологов (Красноярск, 2011–2014 гг.).

Внедрение результатов работы

Результаты диссертационных исследований используются в учебном процессе на кафедре анестезиологии и реаниматологии ИПО Красноярского государственного медицинского университета им. В. Ф. Войно-Ясенецкого, в практической работе Красноярской краевой клинической больницы, в первичных сосудистых центрах г. Красноярска и Красноярского края. Опубликованы методические рекомендации: «Интенсивная терапия ишемических инсультов» (2013); учебное пособие для последипломного образования «Неотложная помощь и анестезиологическое обеспечение у больных с острым нарушением мозгового кровообращения» (2014).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 15 научных работ, в том числе 4 статьи в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских

рецензируемых научных журналов для публикаций материалов диссертации.

Объем и структура

Диссертация изложена на 166 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, четырех глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и 11 приложений. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 30 таблиц и 3 рисунков. Указатель литературы представлен 280 источниками, из которых 185 – зарубежных авторов.

Личный вклад автора

Личное участие автора состоит в непосредственном участии в планировании, организации и проведении исследования, формировании цели и задач, определении объема и методов исследований, проведении большей части клинических исследований, формировании базы данных и проведении ее статистической обработки, в анализе, обобщении, обсуждении результатов, полученных лично автором, подготовке публикаций и методических рекомендаций по теме диссертации.

ГЛАВА 1 СПОРНЫЕ И НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ВЕНТИЛЯТОР-АССОЦИИРОВАННОЙ ПНЕВМОНИИ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ НАРУШЕНИЕМ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Распространенность и причины возникновения ВАП у больных с ОНМК

Сосудистые заболевания головного мозга являются важнейшей медико-социальной проблемой в целом, и для анестезиологии-реаниматологии в частности, в связи с их большой распространенностью, высокой смертностью и высокой степенью инвалидизации. Каждый год от инсульта погибает около 6 миллионов человек, больше чем от СПИДа, туберкулеза и малярии [17; 18; 171; 175; 179; 183; 210].

Минимальная летальность от инсульта составляет 21,2 %, а максимальная – 62,25 %, наиболее высокая наблюдается при кровоизлияниях (от 31,3 % до 80,0 %). Показатель заболеваемости инсультами в России растет ежегодно на 10,9 % (с 450 до 499 на 100 тыс. населения) [18; 56; 76; 78; 95].

Летальность в первые 30 дней от момента развития ОНМК варьирует по данным разных авторов от 10 % при ишемическом инсульте, до 42 % – при субарахноидальном кровоизлиянии и 52 % – при внутримозговых гематомах. В последние годы, благодаря эффективной и своевременной нейрореанимационной и нейрохирургической помощи, больные с массивными сосудистыми поражениями мозга все чаще переживают острейший период, и неврологические осложнения инсульта во многих случаях уже не определяют тяжесть состояния больных и летальный исход [46; 88; 60; 136; 186; 187; 192; 193; 205; 208].

По данным разных авторов частота развития пневмонии при инсульте составляет от 5 % до 56,6 % [22; 39; 40; 62; 167; 211; 214; 216; 226]. Инсульт-ассоциированная пневмония является важным фактором, приводящим к увеличению летальности и повышению степени инвалидизации [46; 60; 193; 226].

По данным одних российских исследователей «влияние таких осложнений острого периода инсульта, как пневмония ... незначительно в связи с небольшим числом таких осложнений», по мнению других – «развитие тяжелых форм пневмонии обуславливает летальный исход у 5 % больных, переживших период неврологических осложнений» и «возникает у половины больных и в 14 % случаев является основной причиной смерти» [61; 72; 73]. Данные опубликованные Y. Hannawi et al. свидетельствуют о высокой частоте развития нозокомиальной пневмонии после инсульта в отделениях нейрореанимации (NICU) – до 56,6 %. Высокая заболеваемость ВАП у пациентов с инсультами характерна и для больных находящихся в отделениях общей реанимации (MICU) – до 50 %, инсультных блоках – до 44 %, смешанных отделениях – до 23,8% и отделениях реабилитации – до 11% [251].

Присоединение вентилятор-ассоциированной пневмонии у больных с ОНМК, по данным одних авторов, приводит к 3-х кратному увеличению летальности, по данным других авторов – 30-дневная летальность у пациентов с пневмонией была 26,9 % (171/635), а без присоединения пневмонии – 4,4 % [60; 61].

При проведении интенсивной терапии больным с жизнеугрожающим инсультом часто используется искусственная вентиляция легких. Показаниями для начала ИВЛ у больных с нарушениями мозгового кровообращения являются: снижение уровня сознания до комы, нарушения проходимости дыхательных путей, проявления дыхательной недостаточности, отсутствие стволовых рефлексов и проведение ангиографических или хирургических операций, неврологическими критериями были отсутствие или кратковременное открытие глаз на стимуляцию ногтевого валика, 8 и менее баллов по Шкале Ком Глазго, особенно при появлении дилатации зрачка [29; 30; 41; 47; 84; 139]. Количество больных с ОНМК, которым требуется проведение ИВЛ, по данным различных авторов, составляет 10 % от всего числа инсультных больных [139]. Уровень летальности больных с ОНМК, которым проводилась ИВЛ, составляет от 46 % до 75 % [280]. По данным других исследователей прогноз у данной категории

больных еще более неблагоприятен, и летальность может достигать от 49 % до 93 %. Уровень летальности у больных, которым проводилась ИВЛ, зависит не только от факторов, которые присутствовали при начале ИВЛ, но и от развития осложнений и той терапии, которую получал больной в отделении интенсивной терапии [125; 215; 216; 254].

Нозокомиальной пневмонией, связанной с ИВЛ, считается пневмония, клинико-рентгенологические признаки которой появились не ранее, чем через 48 часов после интубации трахеи и начала проведения ИВЛ в отсутствие признаков пневмонии на момент интубации. Диагностика ВАП основывается на основании критериев, предложенных международными и отечественными рекомендациями [48; 49; 51; 181; 182].

Одним из первых терминов, указывающим на особенности развития пневмоний у больных с инсультами, было появление термина постинсультная пневмония, который был предложен S. Teramoto [259]. Дальнейшее развитие данная концепция получила в 2003 году, когда R. Hilker et al. впервые предложили термин «инсульт-ассоциированная пневмония» [226]. К инсульт-ассоциированной пневмонии они предложили относить пневмонии, которые развиваются у инсультных больных в сроки не ранее чем через 72 часа от момента поступления в больницу [226]. Другая классификация разделяет пневмонии у инсультных больных на острые – развивающиеся в течение первого месяца от момента инсульта, и хронические – развивающиеся в сроки более 1 месяца [259].

Среди факторов риска более высокой летальности для реанимационных больных с ВАП указывают на возраст больного, наличие коморбидных заболеваний, наличие ОРДС, органной дисфункции. Для больных с политравмой факторами развития ВАП являются длительная ИВЛ (более 72 часов), тяжесть состояния по АРАСНЕ II > 15 баллов, нарушение функций ЦНС (3–7 баллов по шкале Глазго), аспирация желудочного содержимого, неадекватная стартовая антибактериальная терапия [1; 3; 4; 21; 25; 50; 70]. В исследовании 2013 года, посвященном установлению факторов риска возникновения ВАП у больных хирургического профиля, находящихся в отделениях интенсивной терапии, было

установлено, что факторами риска являются наличие диабета, иммуносупрессия, более тяжелое состояние по шкале APACHE II, длительно проводимую ИВЛ, наличие открытых ран [244].

Выделяют несколько факторов, повышающих риск возникновения инсульт-ассоциированной пневмонии – возраст больного, мужской пол, наличие сахарного диабета, гипертензии, фибрилляции предсердий, хронической сердечной недостаточности, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), предшествующую инсульту инвалидизацию, тяжесть инсульта, тип инсульта, наличие дисфагии [39; 40; 79; 149; 262]. Для пневмонии, связанной с проведением искусственной вентиляции, у больных с инсультом выделяют следующие факторы, являющиеся независимыми предикторами развития ВАП – наличие хронических заболеваний легких, неврологический статус при поступлении, оцененный по шкале NIHSS и наличие геморрагической трансформация. В более ранней работе этот же автор выделяет следующие факторы риска развития ВАП у больных с инсультами – угнетение сознания менее 9 баллов по CGS, APACHE II более 20 баллов, наличие злокачественных опухолей, экстренная интубация, геморрагический инсульт, резкое ухудшение в неврологическом статусе, альбумин менее 24 г/л, применение ингибиторов протонной помпы [109; 223; 265; 274]. Дальнейшее развитие попытки выделить факторы риска развития пневмонии у больных с инсультами получили в работе S. Hoffmann et al. [147], предложившими шкалу A2DS2, где Age (возраст) ≥ 75 лет = 1, Atrial fibrillation (фибрилляция предсердий) = 1, Dysphagia (дисфагия) = 2, male Sex (мужской пол) = 1, stroke Severity (тяжесть инсульта по шкале National Institutes of Health Stroke Scale) 0–4 = 0, 5–15 = 3, ≥ 16 = 5. В статье, опубликованной группой авторов в 2013 г., была предложена новая шкала AIS-APS (acute ischemic stroke-associated pneumonia score – шкала оценки инсульт-ассоциированной пневмонии при остром ишемическом инсульте), имеющая 34 пункта оценки, включающие возраст, наличие фибрилляции предсердий, наличие ХОБЛ и курения в анамнезе, наличие инвалидизации перед поступлением, наличие застойной сердечной недостаточности, дисфагии, оценка инсульта по шкалам National Institutes of

Health Stroke Scale и Glasgow Coma Scale, определение уровня глюкозы при поступлении [227]. В статье, опубликованной в 2007 г. А. А. Агаповым и соавт., на основании наблюдения за 132 больными было установлено, что пневмония чаще развивается у больных с геморрагическим инсультом и инфарктом головного мозга сочетанного генеза, с тотальным инфарктом в системе внутренней сонной артерии, по сравнению с пациентами с частичным инфарктом в каротидной системе, а также у больных с расстройствами сознания и нарушениями глотания в остром периоде заболевания [62].

Таким образом, литературные данные свидетельствуют, что у больных с ОНМК частота развития ВАП варьирует в пределах от 30 % до 60 %, а основными причинами являются сопутствующая хроническая патология, ожирение, ХОБЛ, неврологический дефицит, наличие инвалидизации перед поступлением, тип инсульта.

1.2 Особенности этиопатогенеза, диагностики и клинических проявлений ВАП у больных инсультом

По литературным данным в основе развития пневмонии при инсульте лежит несколько механизмов: симптомы, вызванные инсультом – иммобилизация пациента связанная с развитием комы, пареза и (или) пlegии; аспирация, связанная с нарушением глотания; инвазивные процедуры, применяемые при лечении инсульта; иммуносупрессия, вызванная повреждением головного мозга; заболевания пациента предшествующие развитию инсульта – диабет, ХОБЛ, онкология [23; 113; 126; 237; 243].

Считается, что пневмония чаще всего развивается в первые 24 часа от начала инсульта и редко в сроки более 4-х суток или развивается в результате аспирации [154; 217]. Взгляд на то, что пневмония при инсульте связана с аспирацией, является традиционным. Пневмония является наиболее частой причиной лихорадки в первые 48 часов после инсульта [271]. Другие авторы отмечают, что развитие пневмонии, связанной с аспирацией на фоне снижения

уровня сознания, потери стволовых рефлексов чаще наблюдается в первые 3 дня, а основную роль в развитии пневмонии в более поздние сроки играет тяжелая иммуносупрессия, вызванная повреждением головного мозга – инсульт-индуцированная [259].

Важность угнетения сознания, дисфагии и развития при этих состояниях аспирации была подтверждена в нескольких крупных исследованиях [104; 226]. У большого количества пациентов с инсультами имеется нарушение глотания, ведущее к развитию аспирации содержимым ротовой полости во время сна, которая теоретически связана с нарушением трансмиссии допамина [226]. В то же время сравнение частоты развития пневмонии у пациентов с инсультами и у больных без инсульта, так же страдающих нарушением глотания и снижением уровня сознания, показало большую частоту пневмоний у больных с инсультами, что подтверждает наличие других причин развития инсульт-ассоциированной пневмонии [151; 233; 253; 270; 279].

Продemonстрировано, что при инсульте наблюдается иммунодепрессия, вызванная нейроэндокринными механизмами [126; 137]. В более поздних работах было продемонстрировано, что у пациентов с инсультами происходит переключение синтеза провоспалительных цитокинов Т1-хелперами на синтез Т1-хелперами противовоспалительных цитокинов. В ряде исследований у больных с инсультами было показано нарушение активности Т-лимфоцитов и естественных киллеров, снижение азот-индуцированной продукции цитокинов. В другом исследовании было продемонстрировано, что у больных с инсультом происходит быстрое повышение уровня циркулирующих цитокинов в плазме с низким соотношением провоспалительного α -тумор некротизирующего фактора к противовоспалительного интерлейкину-10 [27; 190; 241].

У больных с инсультами повышенный уровень секреции АКТГ и кортизола связан с большим объемом инфаркта головного мозга, плохим функциональным исходом, повышенной летальностью, что в свою очередь свидетельствует о том, что страдают обе оси гипоталамо-гипофизарной системы [138; 240; 257].

Имеются литературные данные, что вид микроорганизмов, вызывающих

ВАП, зависит как от характера основного заболевания, так и от типа, локализации клиники, мощности её коечного фонда [7; 10; 44; 45; 86; 89; 91; 92; 93; 143; 168]. В работе Mi Suk Lee et al. на основании наблюдения в течение 2007–2011 годов в 31 больнице общего профиля, делает выводы о том, что несмотря на то, что штаммы *Pseudomonas* были получены у 14,0 % и штаммы *Klebsiella species* у 11,9 % больных с ВАП, наиболее частым возбудителем ВАП является MRSA – 24,5 % [263]. При возникновении ВАП у детей по данным И. Г. Хамина наиболее часто (75,3 %) выделялась грамотрицательная флора. Среди грамотрицательных микроорганизмов доминировала *Pseudomonas spp.* (31,7 %). Несколько реже встречались *Acinetobacter spp.* (18,3 %), неферментирующая грамотрицательная флора (13,3 %) и *Klebsiella pneum.* (10,0 %) [25]. Кокковая микрофлора и грибы обнаруживались с одинаковой частотой (15,0 %) [25]. Для больных с тяжелым инсультом Y. Kasuya et al. в качестве возбудителей ВАП, на основании результатов наблюдения за 31 случаем, указывает Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* в 12 случаях и Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* в 7 случаях наиболее частыми возбудителями [274]. В 7 случаях это были *Klebsiella-Enterobacter-Serratia* и в 5 случаях авторы указывают на «прочих возбудителей». Наряду с этим для больных с инсультом имеются характерные патогены, которые практически не встречаются при других состояниях. Так колонизация ротовой полости и последующее развитие аспирационной пневмонии может быть обусловлена *Enterobacter sacazakii* [168].

В публикациях, посвященных проблемам нозокомиальной пневмонии у больных в острый период травмы, Д. Н. Проценко делает вывод о том, что «возбудителями аспирационной пневмонии, в большинстве случаев, являются грамотрицательные палочки (72,3 %), а в группе пациентов с ВАП-стрептококки, включая пневмококки (64 %). Начиная с третьих суток лечения, доминирующими возбудителями в обеих группах становятся грамотрицательные палочки, с дальнейшим изменением от грамотрицательных к грамположительным (преимущественно метициллинрезистентный стафилококк)» [67].

Риск развития ВАП, вызванной *Pseudomonas* и MRSA, составляет 40 % для

ранней и 60 % для поздней ВАП [97; 269]. В ряде публикаций Е. А. Байгозиной отмечено, что «этиологическая структура нозокомиальной пневмонии за последние 4 года претерпела значительные изменения: уменьшилась распространённость грамотрицательных микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae* при снижении удельного веса *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*.» [3; 5].

Пневмонии также могут вызывать грибки *Candida*, *Aspergillus*, *Mucor*, *Cryptococcus* и другие, но первичные грибковые пневмонии крайне редки, хотя с уточнением и углублением лабораторных исследований (прижизненных и посмертных) грибковые поражения стали обнаруживаться чаще [12; 31; 74; 75; 83; 101].

При инсульте проблема диагностики ВАП связана с тем, что признаки пневмонии маскируются симптомами основного заболевания. Особенно затруднена диагностика ранней пневмонии, так как ее клинические проявления скрываются за тяжестью общемозговых и очаговых неврологических симптомов. Усложняет процесс обследования и тяжесть основного заболевания, а также необходимость длительного применения ИВЛ [8, 55, 61].

По мнению ряда авторов при тяжелом инсульте происходит формирование синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) на 3–4 сутки от начала заболевания, что маскирует проявление вторичных гнойно-септических осложнений [70]. Другие исследователи отмечают более раннее формирование ССВР при инсульте – к концу 1-х суток от начала заболевания [22]. Проявления ССВР при инсульте включает повышение количества лейкоцитов, повышение температуры как тела, так и головного мозга. Одновременно повышается уровень С-реактивного белка, высокий уровень которого сохраняется на 2, 4 и 5 сутки [257]. В работе A. Tuttolomondo et al. так же было подтверждено повышение уровня IL-6, TNF-2 α , а так же IL-1 [190]. В опубликованной в 2013 г. работе L. Zeng et al. приведены данные показывающие, что у больных с инсультами имеется повышенный уровень в плазме IL-6, IL-8 и TNF-2 α и пониженный уровень IL-6, IL-8, TNF-2 α , IL-1 α в лейкоцитах через 72 часа от момента

заболевания [28; 240].

По мнению ряда авторов, при определенных условиях, можно выделить «скрытый вариант» течения НП, что связано с тем, что общая воспалительная реакция (повышение температуры тела, лейкоцитоз, палочкоядерный сдвиг в лейкоцитарной формуле, увеличение СОЭ и показатели острофазовых проб) регистрируются еще до развития пневмонии и обусловлены основным заболеванием (травмой, повреждением ткани при обширном оперативном вмешательстве, деструктивными процессами в органах, инфекцией внелегочной локализации, опухолями) [13]. По мнению Е. А. Байгозиной, изучившей развитие ВАП на фоне хирургической патологии, формирование ВАП «маскирует» базовые клиничко-рентгенологические признаки [3].

Общепринято, что диагностика ВАП основывается на критериях, предложенных международными и отечественными рекомендациями. К числу формализованных диагностических критериев НП относятся: появление на рентгенограмме «свежих» очагово-инфильтративных изменений в лёгких; два из приведённых ниже признаков: лихорадка $> 38,3\text{ }^{\circ}\text{C}$, бронхиальная гиперсекреция, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 240$ мм рт. ст.; два из приведённых ниже признаков: кашель, тахипноэ, локально выслушиваемые инспираторная крепитация, влажные хрипы, бронхиальное дыхание; лейкопения ($< 4,0 \times 10^9/\text{л}$) или лейкоцитоз ($> 12,0 \times 10^9/\text{л}$), палочкоядерный сдвиг ($> 10\%$); гнойная мокрота / бронхиальный секрет (> 25 полиморфно-ядерных лейкоцитов в поле зрения при малом увеличении – $\times 100$). В то же время, ряд авторов предлагает измененные клинические критерии для диагностики ВАП – температура больше $38\text{ }^{\circ}\text{C}$ или меньше $36\text{ }^{\circ}\text{C}$, количество лейкоцитов $> 10\,000/\text{мл}$ или $< 5\,000/\text{мл}$ [38; 48; 51; 132; 181; 182].

Однако, для ВАП, по сравнению с внебольничной пневмонией, данные критерии имеют ограниченную клиническую специфичность и чувствительность [2; 110; 272; 273]. Наличие гнойного трахеобронхиального секрета постоянно встречается у больных, которым проводится ИВЛ и самостоятельно редко является проявлением пневмонии. Системные проявления пневмонии (лихорадка, тахикардии, лейкоцитоз) не являются специфичными и могут быть вызваны

любыми состояниями, когда происходит освобождение цитокинов: IL-1, IL-6, TNF-2 α и γ -интерферона [28; 126; 190; 240].

Jean-Louis Vincent et al. предлагают в диагностике ВАП различать неинвазивные и инвазивные методы [278]. Неинвазивные методики основаны на клинических признаках и симптомах инфекции легочной ткани, которые появились у больных находящихся на ИВЛ через 48 часов от момента ее начала. Сюда входит появление или изменение имевшихся инфильтратов легочной ткани по данным рентгенографии; лихорадка; лейкоцитоз; повышение уровня маркеров воспаления – С-реактивного белка, плазменного амилоида А; наличие гнойного трахеобронхиального секрета [13; 36; 37; 58; 59].

Инвазивные методики подразумевают забор трахеобронхиального секрета на качественное микробиологическое исследование с применением различных техник – бронхоальвеолярный лаваж, защищенный бронхоальвеолярный лаваж, защищенные щетки, трахеобронхиальный лаваж.

Микробиологические исследования крови дают положительный результат, согласно литературным данным, от 8 % до 20 %. С. М. Luna et al. показал, что чувствительность при исследовании крови на стерильность была только 26 % и в большинстве случаев бактерии, выделенные при этом, имели внелегочное происхождение. Кроме того в 6,9 % положительные результаты наблюдались без наличия у больных ВАП [118].

Рентгенологическое исследование остается обязательным компонентом исследования больных с подозрением на пневмонию, хотя имеются проблемы, как с чувствительностью, так и специфичностью данного исследования. Некоторые авторы показали, что долевые или сегментарные ателектазы, ОРДС, инфаркт легкого могут быть ошибочно приняты за пневмонию [13; 32; 57; 278]. В работах И. В. Пименовой, сравнившей данные рентгенографических исследований при «рентгеннегативной» пневмонии с данными компьютерно-томографического исследования, было доказано, что причинами, затрудняющими раннюю диагностику госпитальной пневмонии у пациентов реанимационных отделений, являются низкое качество рентгенограмм (33,11 %),

недооценка данных рентгенологического исследования органов грудной клетки рентгенологом (42,57 %), локализация инфильтрации за тенью сердца (24,32 %), наличие гидроторакса (30,41 %) и что триады косвенных рентгенологических признаков (усиление легочного рисунка, тяжистость и/или расширение корней, гидроторакс) при соответствующих клинико-лабораторных данных в большинстве случаев позволяют трактовать их как начальные признаки госпитальной пневмонии у пациентов реанимационных отделений [58; 59]. Отсутствие инфильтрации при рентгенологическом исследовании в то же время не исключает её наличие. Недооценка рентгенологических признаков зачастую приводит к недооценке тяжести состояния и повышению летальности. В то же время ряд авторов отмечает, что компьютерная томография (КТ) обладает чувствительностью 53 % и специфичностью 63 %, что не позволяет им рекомендовать КТ в качестве метода выбора для диагностики ВАП. Об ограниченных возможностях КТ в диагностике ВАП сообщается и в более поздних работах [169, 202].

Отдельным инструментом диагностики ВАП являются клинические шкалы. Самая первая была предложена Johanson et al., в 70-ые годы Centers for Disease Control была разработана National Nosocomial Infection Surveillance system (NNIS), которая была предложена в первую очередь как инструмент эпидемиологии нозокомиальной инфекции, при изучении её эффективности у больных с травмой чувствительность составляла всего лишь 84 % и специфичность – 69 %. Более поздняя шкала Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS), предложенная Pugin et al., которая представляет собой балльную оценку 7 клинических, лабораторных и рентгенологических параметров. Чувствительность данной шкалы, в оригинальном исследовании, составила 93 % и специфичность – 100%, но данные результаты были получены при обследовании всего лишь 28 больных. При дальнейшем изучении данной шкалы её чувствительность и специфичность оказались значительно ниже и составили 72 % и 77 %, 42 % и 85 % соответственно. В исследовании М. А. Croce et al., проведенном у больных с травмами не было обнаружено различия в оценке тяжести по шкале CPIS у

больных с ВАП и у больных с ССВР [261; 264]. В то же время ряд авторов находит применение шкалы CPIS высокоинформативным и полезным [44; 50; 146].

Таким образом, возбудители ВАП у различных категорий пациентов в различных стационарах могут значительно отличаться, но отмечается тенденция к увеличению числа грамположительной флоры в качестве возбудителя ВАП. В то же время для пневмоний у больных с инсультами характерно наличие патогенов, которые практически не встречаются при других заболеваниях – *Enterobacter sacazakii*, *Klebsiella oxytoca*. Тем не менее, литературные данные по возбудителям ВАП при инсульте представлены единичными работами.

Для диагностики ВАП у больных с инсультами, учитывая ограниченную клиническую специфичность и чувствительность, наиболее целесообразно использовать не только клинические признаки, но и биомаркеры – прокальцитонин-тест (ПКТ), СРБ; оценочные шкалы – CPIS, LIS, SOFA.

1.3 Общие принципы интенсивной терапии ВАП у больных с ОНМК

Своевременное начало адекватной антибактериальной терапии является основным в лечении вентилятор-ассоциированной пневмонии, так как даже кратковременная отсрочка с началом адекватной антибактериальной терапии ведет к увеличению летальности [10; 28; 171; 173; 174; 175]. M. Iregui et al. обнаружили, что у пациентов, у которых начало адекватной антибактериальной терапии было отложено на 16 часов, летальность была 69,7 % против 28,4 % в случае своевременного назначения терапии [131]. По мнению A. Kumar et al. при промедлении с антибактериальной терапией в первые 8 часов летальность увеличивается на 7,6 % каждый час [150].

Наиболее часто неадекватность антибактериальной терапии заключается в назначении антибиотиков, к которым отмечается резистентность возбудителей пневмонии. Наиболее часто антибиотикорезистентными микроорганизмами являются *Pseudomonas aeruginosa* и метициллин-резистентный *Staphylococcus*

aureus, но в ряде клиник отмечается и резистентность штаммов *Acinetobacter* и *Klebsiella* [94; 97; 165]. При решении вопроса о выборе антибиотика надо основываться на наличии факторов риска возможности у больного мультирезистентной патогенной флоры и антибиотикограммами, характерными для данного медицинского учреждения [49; 67; 69; 94].

Известно, что факторами риска наличия полирезистентной флоры являются: терапия антибиотиками в течение ближайших 90 дней; наличие госпитализаций в предшествующие 90 дней; длительность последней госпитализации 5 суток; длительность ИВЛ более 7 суток; проведение диализной терапии; наличие сестринского ухода на дому; иммуносупрессивная терапия или заболевание; высокая частота антибиотикорезистентности у населения или в отделениях реанимации и интенсивной терапии [51; 94; 153].

Также, такие факторы, как длительность ИВЛ и длительность госпитализации, проведение предшествующей антибактериальной терапии, являются более важным для развития ВАП [200].

Согласно рекомендациям American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America, когда имеются риски развития мультирезистентной флоры, стартовая антибактериальная терапия должна начинаться с назначения 3-х антибиотиков: 2-х антибиотиков из различных классов активных в отношении *P. aeruginosa* и 3-го активного в отношении MRSA и быть обосновано результатами локальных антибиотикограмм [181]. В то же время, есть данные, согласно которым, оптимальным является деэскалационный подход к назначению антибактериального препарата – чаще всего карбапенема – с последующим переходом на антибиотики более узкого спектра [38; 43; 251; 255].

Для большинства пациентов с ВАП длительность антибактериальной 7 дневной терапии так же эффективна, как и 14 дневной, при условии адекватности начальной эмпирической антибиотикотерапии. Хотя в случае, когда ВАП вызвана *P. aeruginosa* данных об оптимальной длительности антибактериальной терапии недостаточно [133]. Когда имеется хороший клинический эффект на первичную антибактериальную терапию и флора из

нижних отделов респираторного тракта чувствительна к начальной терапии, возможен переход через 3 суток на более простую схему антибиотикотерапии [220]. В определенных случаях, ориентируясь на полученные данные об уровне антибиотикорезистентности возбудителей нозокомиальной пневмонии, есть рекомендации, что в отношении синегнойной палочки оптимальным антибиотиком является имипенем; антибиотиком выбора против золотистого стафилококка служат ванкомицин и рифампицин [5].

Респираторная поддержка является неотъемлемой частью терапии больных с вентилятор-ассоциированными пневмониями. В тоже время работ, посвященных вопросу ИВЛ у инсультных больных с ВАП, достаточно немного, нет и рандомизированных исследований посвященных данному вопросу. Рекомендации авторов касаются в большей степени основных принципов проведения ИВЛ у больных с острой церебральной недостаточностью и принципов проведения ИВЛ у общереанимационных больных при развитии ВАП.

Основным при проведении ИВЛ у больных с острой церебральной недостаточностью считается поддержание нормовентиляции с уровнем $PaCO_2$ в пределах 35–40 мм рт. ст. [14; 41; 84; 186; 215; 216]. Ряд авторов у больных с острой церебральной недостаточностью рекомендует при проведении ИВЛ применять режим VC, другие не видят разницы в использовании режимов ИВЛ между контролируемыми по объему или по давлению [85; 180; 183; 211]. Более позднее исследование различных режимов вентиляции показало, что у больных с геморрагическим инсультом в острый период заболевания параметры респираторной поддержки, механические свойства легких и газовый состав крови не имели значимых различий при различных методах ИВЛ (с контролем по объему и с контролем по давлению) [9]. Общим принципом выбора режимов вентиляции является применение вспомогательных режимов при вентиляции больных, которые доступны контакту, но требуют протекции дыхательных путей и контролируемых режимов при наличии комы и/или внутричерепной гипертензии [9; 99; 117]. Параметры ИВЛ, которые рекомендуют достигнуть при проведении ИВЛ, по мнению большинства врачей, должны составлять:

дыхательный объем 6–8 мл/кг, давление плато менее 30 см вод.ст. и РЕЕР – 5–10 см вод. ст., хотя и не все придерживаются данных взглядов [276]. Также существуют общие рекомендации, что при развитии нарушений оксигенации вследствие развития пневмонии, ОРДС, нейrogenного отека легких должны быть использованы специальные режимы ИВЛ – вентиляция по давлению, инверсия соотношения вдоха к выдоху, применение высоких цифр РЕЕР [218].

Наличие пневмонии, как прямого фактора повреждающего легочную ткань, так и вторичного повреждения за счет системной воспалительной реакции может привести к развитию ОРДС, который проявляется гипоксемией, снижением растяжимости легких, появлением при рентгенографии легких 2-х сторонних инфильтратов при отсутствии признаков перегрузки левого предсердия (давление заклинивания менее 18 мм рт. ст. [16; 20; 30; 54; 260]. Появление медиаторов воспалительного ответа у данной категории больных связано не только с повреждением головного мозга, но и с самими режимами вентиляции. Использование режимов ИВЛ, направленных на достижение гипокапнии до уровня PaCO_2 30–35 мм рт. ст., может потребовать применение дыхательного объема более 6–8 мл/кг, что может привести к развитию VILI (вентилятор-ассоциированного повреждения легких) – состоянию аналогичного ОРДС [276]. Этиология VILI связана с перераздутием легких во время ИВЛ (волюмотравма), процессами рекрумента-дерекрумента спавшихся альвеол (ателектатравма) и активации медиаторов воспаления (биотравма).

Таким образом, основным направлением интенсивной терапии ВАП согласно большинству литературных источников считают своевременно начатую адекватную деэскалационную антибактериальную терапию, а также использование режимов ИВЛ, обеспечивающих минимально повреждающее действие на легочную ткань. В качестве стартовых препаратов целесообразно использовать карбапенемы, защищенные цефалоспорины, при наличии MRSA – ванкомицин.

1.4 Оценка эффективности антибактериальной терапии вентилятор-ассоциированной пневмонии

Согласно мнению ряда авторов эффективность антибактериальной терапии должна оцениваться через 72 часа от момента начала антибактериальной терапии. Считается, что антибактериальная терапия неэффективная, если отмечается хотя бы один из данных критериев: нет повышения PaO_2 ; сохраняется лихорадка более 38,0 °C или снижение температуры менее 35,5 °C наряду с наличием гнойного трахеобронхиального секрета; нарастание инфильтрации легочной ткани на 50 %; развитие септического шока или развитие синдрома полиорганной недостаточности по 3 и более системам, которая отсутствовала в 1 день [81].

Биомаркеры являются многообещающим инструментом не только в рамках диагностики развития ВАП, но и для дальнейшего контроля над эффективностью проводимой антибактериальной терапии. Прокальцитонин является прогормоном, который, наиболее вероятно, секретируется в нейроэндокринных клетках легких и кишечника при развитии ССВР. В нескольких исследованиях была изучена динамика прокальцитонина при развитии ВАП у пациентов в отделениях реанимации общего профиля и больных после остановки кровообращения. Чувствительность при определении ПКТ в данных исследованиях варьировала от 41 % до 100 %, хотя в двух исследованиях она достигала 97 %–100 %. F. Duflo et al. на результатах обследования 98 больных делают вывод о том, что уровень прокальцитонина в плазме, а не в альвеолярном лаваже, должен применяться при диагностике ВАП [107; 129; 133; 138; 140; 141; 162; 190].

Исследование динамики ПКТ при назначении антибактериальной терапии у больных с сепсисом продемонстрировало, что происходит снижение длительности антибактериальной терапии без развития неблагоприятных эффектов по сравнению со стандартной терапией [107; 162; 190].

С-реактивный белок является неспецифическим биологическим маркером воспаления, синтез которого происходит в печени. В ответ на инфекцию происходит быстрое нарастание синтеза С-реактивного белка и такое же быстрое

снижение при коррекции инфекционного процесса [140; 141]. В работе L. M. Coelho et al., было показано, что его определение полезно для выявления больных с возможным неблагоприятным исходом и подбору антибактериальной терапии в течение 1 недели заболевания [140]. А. В. Коньков делает выводы о том, что диагностическая значимость ПКТ и С-реактивного белка одинакова [36; 37]. М. F. Engel et al. в обзорной работе, опубликованной в 2012 году, подвергнув анализу 13 статей, посвященных проблеме антибиотикотерапии при инфекции нижних дыхательных путей, ориентированной на уровень С-реактивного белка, заключается, что данный вид терапии имеет ограниченное применение, является разноречивым; и ориентация на С-реактивный белок не может быть решающим фактором [173].

Результаты при оценке уровня С-реактивного белка в жидкости, полученной при бронхо-альвеолярном лаваже дали большой разброс, как по чувствительности, так и по специфичности. Большое количество, как недостоверных отрицательных результатов, так и большое количество недостоверных положительных результатов было получено и в исследовании Р. Róvoa et al. [140]

Таким образом, основными критериями эффективности антибактериальной терапии могут являться как положительная динамика клинических данных, так и изменения со стороны биомаркеров воспаления – снижение уровня С-реактивного белка и прокальцитонина.

1.5 Методы профилактики ВАП у больных с ОНМК

Согласно литературным данным мероприятия направленные на профилактику ВАП могут быть разделены на 2 основные группы: фармакологические и нефармакологические [10;143; 165; 174; 238; 239].

К нефармакологическим методам относятся: предпочтение оротрахеальной интубации перед назотрахеальной; проведение мониторинга давления в манжетке интубационной трубке; проведение аспирации секрета из надманжеточного

пространства; своевременная экстубация; предупреждение повторных интубаций; проведение неинвазивной вентиляции легких (НВЛ); применение ранней трахеостомии; использование дыхательных фильтров; проведение рутинной смены дыхательных контуров; согревание вдыхаемой воздушно-кислородной смеси; использование закрытых аспирационных систем; проведение рутинной смены аспирационных систем; проведение стерилизации или дезинфекции используемых при дыхании и вентиляции медицинских изделий; проведение профилактики по контаминации, используя «барьерные» мероприятия; применение кинетических кроватей; использование возвышенного положения головного конца; использование для кормления зонда, установленный в постпилорический отдел желудка [10; 39; 101; 102; 114; 116; 123; 139; 144; 155; 157; 159; 161; 164; 166; 198; 201].

К фармакологическим методам относят: селективную деконтоминацию кишечника; превентивное назначение антибиотиков; обработку и деконтоминацию ротовой полости; проведение обоснованной профилактики стрессовых язв желудка; исключение неоправданной избыточной седации и релаксации [64; 133; 142; 159; 163; 165; 191; 207; 220].

Назотрахеальную интубацию связывают с более высокой частотой развития нозокомиальных синуситов, при котором инфицированный секрет может быть аспирирован, что приведет к развитию ВАП [35; 119]. Контроль давления в манжетке интубационной трубки необходим, чтобы предупредить затекание инфицированного содержимого ротоглотки в нижние отделы респираторных путей. Показано, что при снижении давления в манжетке интубационной трубки ниже 20 см вод. ст. повышается частота развития ВАП. В то же время давление в манжетке не должно превышать 30 см вод. ст. с целью предупреждения повреждения трахеи [174].

В ряде исследований показана эффективность аспирации надманжеточного содержимого трахеи с целью предупреждения его накопления с последующим затеканием в трахею и развитием ВАП с применением специальных трахеостомических и интубационных трубок, имеющих боковое отверстие [100;

119]. В то же время ряд авторов не показал их благоприятного влияния на снижение частоты развития ВАП или снижение частоты колонизации дыхательных путей при применении интубационных или трахеостомических трубок с возможностью надманжеточной аспирации [106]. Данные разногласия могут быть объяснены различными уровнями давления в манжетках и применением антибиотиков. В более позднем исследовании Dezfulian продемонстрировал эффективность применения интубационных и трахеостомических трубок с надманжеточной аспирацией для предупреждения развития ВАП при ожидаемой длительности вентиляции более 72-х часов [253].

Риск развития ВАП повышается с увеличением времени проведения ИВЛ. На основании полученных данных авторы рекомендуют проводить экстубацию так скоро, как позволяет клиническая ситуация, что облегчается при протоколировании назначения седативных препаратов и более ранних попытках отлучения от респиратора [121].

По мнению некоторых авторов, повышение частоты развития вентилятор-ассоциированных пневмоний связывают с функциональным парезом мышц гортаноглотки в результате предшествующего нахождения интубационной трубки в течение нескольких дней. Частота реинтубаций может быть снижена благодаря планированию экстубации с применением протокола отлучения от респиратора, применением неинвазивной вентиляции легких и предупреждением случайных экстубаций, которая по литературным данным может достигать 0,8–2,2 случаев на 100 дней нахождения интубационной трубки [102; 103].

Как показано в некоторых исследованиях, применение НВЛ позволяет снизить частоту развития ВАП по сравнению с инвазивной вентиляцией у больных с дыхательной недостаточностью [98]. Последний мета-анализ, проведенный К. Е. Burns et al., продемонстрировал, что НВЛ снижает частоту ВАП, смертность и длительность ИВЛ. Несмотря на все свои благоприятные эффекты НВЛ может быть неэффективна у больных с дыхательной недостаточностью, вызванной кардиогенным отеком легких или хроническими обструктивными заболеваниями легких, при отлучении от респиратора и

противопоказана при угнетении сознания [123].

По мнению ряда авторов ранняя трахеостомия, по сравнению с поздней, предупреждает развитие ВАП. Длительная интубация приводит к таким осложнениям, как повреждение глотки и стеноз трахеи, что исключается при наложении трахеостомии. В то же время некоторые авторы не находят благоприятного влияния ранней трахеостомии, по сравнению с поздней трахеостомией или пролонгированной интубацией, на частоту развития ВАП. В мета-анализе проведенном J. Griffiths et al., включающим 382 больных из 5 исследований, не было обнаружено снижение риска развития ВАП или летальности при наложении ранней трахеостомии, хотя достоверно снижалась длительность искусственной вентиляции легких и длительность нахождения в отделении интенсивной терапии [256].

До сих пор остается открытым вопрос об оптимальном методе проведения трахеостомии – классическая или перкутанная дилатационная трахеостомия [143; 184]. Ряд авторов являются сторонниками ранних трахеостомий с мнением, что «трахеостомии больным, находящимся на ИВЛ следует осуществлять не позднее 5–7 суток интубации» и «трахеостомию у нейрореанимационных больных с изолированным поражением головного мозга следует выполнять в первые четверо суток от начала ИВЛ после устранения как системных (нестабильная гемодинамика, газообменные нарушения), так и внутричерепных (гематома, гидроцефалия, внутричерепная гипертензия) причин церебральной недостаточности» [6; 26; 42]. В свою очередь есть данные, что ранняя трахеостомия не улучшает исходы заболевания. Так C. Clec'h et al. в проспективном обсервационном когортном исследовании, включающим 2 186 больных в 12 реанимационных отделениях хирургического профиля, которым чаще накладывалась трахеостома традиционным способом, а не перкутанная, получил результаты, свидетельствующие, что ранняя трахеостомия не вела к улучшению выживаемости [268]. Другое исследование среди пациентов после кардиохирургических операций, которые были разделены на 2 группы с наложением ранней перкутанной трахеостомии и поздней трахеостомии (на 15-ые

сутки от момента начала ИВЛ), не показало различия в длительности ИВЛ, сроках госпитализации, так же как и в частоте развития вентилятор-ассоциированных пневмоний [155]. В рандомизированном контролируемом исследовании Р. Р. Terragni et al. о влиянии сроков трахеостомии при лечении больных с острой дыхательной недостаточностью на частоту развития ВАП было показано, что в группе с ранней трахеостомией (сроки до 6–8 дней) по сравнению с поздней (13–15 суток) ВАП встречается реже – у 14 % больных и 21 % больных соответственно [156]. В этой же работе коллектив авторов заключает, что время трахеостомии не влияет на длительность госпитализации и летальность, в итоге они делают вывод о том, что трахеостомия не должна накладываться ранее 13–15 суток от момента начала ИВЛ [156]. Еще более свежий мета-анализ представил F. Wang et al., сравнивший влияние ранней и поздней трахеостомии на длительность ИВЛ, сроки госпитализации в отделениях интенсивной терапии и в стационаре и частоту осложнений [267]. Итоги анализа 7 исследований с включением 1 044 пациентов показали, что ранняя трахеостомия недостоверно снижает летальность и частоту развития ВАП, при отсутствии достоверной разницы в длительности проведения ИВЛ, длительности нахождения в отделениях интенсивной терапии и в стационаре. Опубликованное в 2013 году в JAMA открытое мультицентровое рандомизированное клиническое исследование, проводимое Duncan Young et al. на протяжении 7 лет с 2004 по 2011 годы на базе 70 реанимационных отделений общего профиля и 2 кардиохирургических отделений в 13 университетских клиниках и 59 больницах Великобритании, сравнившем результаты при наложении ранней трахеостомии (в первые 4 суток) и поздней трахеостомии, не нашло различия в снижении летальности в 30-дневный срок или различия в других важных вторичных показателях [158]. Для больных с тяжелым ишемическим инсультом или с тяжелым геморрагическим инсультом была показана возможность и безопасность наложения ранней трахеостомии, в то же время авторы считают, что необходимо проведение дальнейших работ, направленных на изучение влияния трахеостомии на исход заболевания [6; 26; 42; 143; 155; 156; 158; 167; 184].

Большую роль играет смена бактериальных фильтров после перевода больного на другой респиратор. Однако ряд авторов не находит связи между контаминацией наркозно-дыхательной аппаратурой и развитием ВАП. Проведенное в 1999 году рандомизированное клиническое исследование не показало достоверных отличий в частоте развития ВАП при применении и без применения дыхательных фильтров [116].

При применении тепловых увлажнителей может происходить накопление конденсата в дыхательном контуре вследствие разницы температур между температурой газа в контуре и температурой в помещении. В дальнейшем может происходить контаминация накопившегося конденсата как прямым путем за счет манипуляций персонала, так и за счет попадания секрета больного в дыхательный контур. В 1983 году в рекомендациях CDC был указан временной интервал в 24 часа, позже в рекомендациях того же Центра от 1994 года срок смены контура увеличился до 48 часов. В последующем, работы ряда авторов продемонстрировали, что период между сменой дыхательного контура может быть еще более длительным.

При проведении ИВЛ сухими, холодными медицинскими газами, при отсутствии увлажнителя, исключается согревание и увлажнение вдыхаемой воздушно-кислородной смеси при прохождении через естественные дыхательные пути, что приводит к высыханию слизистой и снижению клиренса мокроты. В настоящее время применяются 2 основных типа увлажнения и согревания: активные увлажнители – НН и пассивные увлажнители – НМЕ. Мета-анализ проведенный A. Kola et al., включающий 1 378 больных, продемонстрировал снижение частоты ВАП при применении НМЕ [201].

Проведение ИВЛ у больных в положении на спине сопровождается снижением функционального остаточного объема легких, образование ателектазов с последующим инфицированием. Возвышенное положение головного конца до 30–45° снижает частоту аспирации в нижние отделы дыхательных путей. Стандартным профилактическим мероприятием является поворот больного с бока на бок каждые 2 часа. Кинетические кровати

поворачивают больного на 40° и обеспечивают проведение перкуссионного и вибрационного массажа с целью оптимизации мукоцеллюлярного клиренса. В мета-анализе A. Delaney et al., основанном на 50 проспективных клинических исследованиях, с включением 1 169 пациентов было показано, что происходит достоверное снижение частоты развития нозокомиальных пневмоний, но применение данной методики не влияет на летальность, длительность ИВЛ, длительность нахождения в отделениях интенсивной терапии и стационаре [198].

При проведении энтерального питания с использованием постпилорического доступа по сравнению с установкой зонда в желудок было отмечено снижение частоты развития ВАП [103].

Таким образом, фармакологические и нефармакологические мероприятия, направленные на предупреждение ВАП, в определенной степени уменьшают частоту ее возникновения, но, к сожалению, не позволяют полностью предотвратить возникновения данной патологии, в том числе и у пациентов с ОНМК.

РЕЗЮМЕ

Анализ литературных данных показал, что, несмотря на достаточно большое количество исследований, у пациентов с ОНМК требуется конкретизировать факторы риска и микробный пейзаж при возникновении ВАП. Отсутствуют данные о диагностической ценности СРБ и ПКТ, как биомаркеров воспаления, для диагностики ВАП у больных с ОНМК.

Отсутствуют сведения об особенностях биомеханики дыхания и газообмена при развитии ВАП у пациентов с инсультами, а также частоты развития ОРДС.

Требуется уточнение показаний для способа наложения трахеостомы как одной из методик профилактики ВАП.

Необходимо конкретизировать методы профилактики, критерии эффективности АБТ и оценить результаты лечения ВАП у пациентов с ОНМК.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ, ИСПОЛЬЗОВАННЫЕ В РАБОТЕ

Проведено одноцентровое проспективное обсервационное исследование 98 пациентов с ОНМК, которым проводилась искусственная вентиляция легких и у которых была диагностирована вентилятор-ассоциированная пневмония. Настоящее исследование проводилось в отделении анестезиологии-реанимации № 5 Регионального сосудистого центра КГБУЗ «Краевая клиническая больница». Исследование одобрено локальным Этическим комитетом ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (протокол № 40/2012 от 04 мая 2012 года).

Критерии включения. В исследование были включены пациенты с острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому и геморрагическому типу, доставленные в медицинское учреждение в первые шесть часов от момента заболевания.

Критериями исключения являлись: 1) пациенты с клиникой при поступлении вирусной и/или бактериальной пневмонии; 2) пациенты с онкологической патологией; 3) пациенты, находящиеся в терминальном состоянии; 5) беременные женщины независимо от срока беременности; 6) сопутствующая патология в стадии суб- и декомпенсации; 7) ВИЧ-инфекция. Критерии исключения были установлены, исходя из их прямого влияния на первичное состояние легких, клинические и лабораторные маркеры воспаления.

Диагностика ВАП основывалась на клинических, рентгенологических и лабораторных критериях: появление на рентгенограмме «свежих» очагово-инфильтративных изменений в легких; наличие двух из следующих признаков – температуры более 38,3 °C; бронхиальной гиперсекреции; снижения $PaO_2/FiO_2 < 240$ мм рт. ст.; наличие двух из ниже приведенных признаков – тахипноэ, локально выслушиваемой крепитации, влажных хрипов, бронхиального дыхания; наличие лейкопении (менее $4,0 \times 10^9/\text{л}$) или лейкоцитоза $12,0 \times 10^9/\text{л}$,

палочкоядерного сдвига более 10 %; наличие гнойной мокроты/бронхиальный секрет [51;182].

Согласно задачам исследования изучались следующие направления: 1) факторы риска, микробный пейзаж и эффективность антибактериальной терапии при ранней и поздней ВАП – 98 пациентов; 2) сравнение параметров биомеханики дыхания и газообмена, динамики СРБ и ПКТ при развитии ранней и поздней ВАП – 98 пациентов; 3) влияние метода наложения трахеостомии на факторы риска, сроки развития ВАП и исходы основного заболевания – 43 пациента.

В первом направлении и для реализации второго направления исследования пациенты были распределены в две основные группы: 1 группа – 55 (56,1 %) больных с ранней ВАП (возникающей в первые 5 суток от начала ИВЛ), 2 группа – 43 (43,9 %) больных с поздней ВАП.

Как представлено в таблице 1, пациенты не различались между собой по половозрастному составу; однако масса тела больных во второй группе была на 6,4% ($p < 0,05$) большей, чем в первой.

В зависимости от варианта инсульта, его типа и наличия сопутствующих заболеваний, исследуемые группы статистически значимо между собой не различались (таблица 2, 3 и 4).

С целью объективизации тяжести состояния пациентов использовали шкалы: CPIS (Clinical Pulmonary Infection Score), шкалу повреждения лёгких LIS], APACHE II, SOFA, GCS (Glasgow Coma Score), FOUR (Full Outline of Un Responsiveness), шкала исходов Глазго (ШИГ), NIHSS, проводили оценку выраженности синдрома системной воспалительной реакции (CCBP) по количеству имеющихся патологических симптомов (приложение А, Б, В, Г, Д, Е, К, Л, М).

Таблица 1 – Характеристика обследуемых пациентов с инсультом, ранними и поздними ВАП, $M \pm \sigma$

Показатели	Группы сравнения		
	1 (n = 55)	2 (n = 43)	p
Число больных, абс. (%)	55 (56,1 $\pm$ 5,0)	43 (43,9 $\pm$ 5,0)	0,320
Мужчины, абс. (%)	22 (40,0 $\pm$ 6,6)	22 (51,2 $\pm$ 7,6)	0,367
Женщины, абс. (%)	33 (60,0 $\pm$ 6,6)	21 (48,8 $\pm$ 7,6)	0,367
Возраст, лет, $M \pm \sigma$	62,6 $\pm$ 14,3	65 $\pm$ 13,8	0,405
Масса тела, кг, $M \pm \sigma$	78,6 $\pm$ 9,1	83,7 $\pm$ 10,4	0,011

Таблица 2 – Варианты инсульта у обследованных пациентов, n = 98

Область образования патологического очага	Группы сравнения		p
	1 (n = 55)	2 (n = 43)	
ИИ в бассейне левой СМА, абс. (%)	18 (32,7)	17 (39,5)	0,625
ИИ в бассейне правой СМА, абс. (%)	21 (38,3)	8 (18,6)	0,058
ИИ в бассейне правой и левой СМА, абс. (%)	2 (3,6)	1 (2,3)	0,825
ИИ в вертебробазилярном бассейне, абс. (%)	7 (12,7)	5 (11,6)	0,884
ИИ в бассейне ПСМА + в ВББ, абс. (%)	2 (3,6)	1 (2,3)	0,825
ИИ в бассейне ЛСМА + в ВББ, абс. (%)	1 (1,8)	1 (2,3)	0,583
ГИ в бассейне ЛСМА, абс. (%)	1 (1,8)	2 (4,7)	0,825
ГИ в бассейне ПСМА, абс. (%)	1 (1,8)	3 (7,0)	0,437
САК+ВМГ, абс. (%)	1 (1,8)	1 (2,3)	0,583
САК, абс. (%)	18 (32,7)	17 (39,5)	0,225

Антибактериальные препараты до развития ВАП не назначались. Методы профилактики развития ВАП включали: контроль давления в манжетке интубационной (трахеостомической) трубки (от 20 до 30 мм рт. ст); возвышенное положение головного конца кровати в пределах 30–40° (по возможности на всем протяжении нахождения больного на ИВЛ в пределах не менее 10°); санация раствором хлоргексидина ротовой полости не менее чем 2 раз в сутки.

Таблица 3 – Типы инсульта у обследованных пациентов, n = 98

Тип ишемического инсульта	Группы равнения		p
	1 (n = 55)	2 (n = 43)	
Атеротромботический, абс (%)	23(41,8)	19(44,2)	0,974
Кардиоэмболический, абс (%)	21(38,2)	11(25,6)	0,270
Лакунарный, абс (%)	7(12,7)	3(7,0)	0,556
ГИ в виде внутримозгового кровоизлияния, абс (%)	2(3,6)	5(11,6)	0,257
САК, абс (%)	2(3,6)	5(11,6)	0,257

Таблица 4 – Варианты сопутствующих заболеваний у обследованных пациентов, n = 98

Нозология	Группы равнения		p
	1 (n = 55)	2 (n = 43)	
Гипертоническая болезнь + ИБС, абс. (%)	29(52,7)	27(62,8)	0,426
Гипертоническая болезнь + ИБС +ХПН, абс. (%)	1(1,8)	0(0,0)	0,894
Гипертоническая болезнь + ИБС + ФП + ХПН, абс. (%)	0(0,0)	1(2,3)	0,894
ИБС + гипертоническая болезнь + сахарный диабет, абс. (%)	2(3,6)	4(9,3)	0,456
ИБС + фибрилляция предсердий + гипертоническая болезнь, абс. (%)	20(36,4)	10(23,3)	0,240
ИБС + фибрилляция предсердий + сахарный диабет, абс. (%)	1(1,8)	1(2,3)	0,583

С целью предупреждения инфицирования дыхательных путей и увлажнения применялись НМЕ увлажнители. Санация ТБД проводилась одноразовыми санационными катетерами, согласно разработанному и внедренному в отделении протоколу санации ТБД, основанному на ряде национальных рекомендаций, имеющих под собой доказательную базу.

Интенсивную терапию пациентов с инсультами и ВАП проводили согласно международным рекомендациям [48; 51; 179; 180; 181; 182; 183]. Всем пациентам, включенным в исследование, проводилась антибактериальная терапия, клиническая эффективность которой оценивалась как адекватная в случае эрадикации возбудителя, регресса синдрома системной воспалительной реакции и инфильтративных изменений на рентгенограмме, улучшения оксигенирующей

функции легких в течение 48–72 часов с момента назначения.

ИВЛ больным проводили респираторами «Vela» (Viasys Heath Care T Bird series, США) и «Hamilton C2» (Hamilton Medical, Швейцария).

Рентгенографическое исследование лёгких проводили передвижным рентгенологическим аппаратом «Арман 10Л 6-01». Мультиспиральную компьютерную томографию органов грудной клетки и головного мозга осуществляли на 64-срезовом спиральном томографе General Elektrics Ligs Pit.

Фиксировались сроки перевода на ИВЛ от момента поступления в ОАР, сроки развития ВАП от момента начала ИВЛ. Оценку тяжести состояния пациентов проводили на следующих этапах: I этап – при поступлении больного в ОАР, II этап – при инициации ИВЛ, III этап – при развитии ВАП, IV этап – 3-и сутки, V этап – 7-е сутки, VI этап – 10-е сутки проведения респираторной поддержки от начала ВАП.

Бактериологические исследования секрета для выявления микроорганизмов и грибов проводили при выполнении бронхоальвеолярного лаважа на III–VI этапах исследования. Культуральному бактериологическому исследованию подвергнуто 384 пробы промывных вод трахеобронхиального дерева. Выделено и идентифицировано 672 штамма микроорганизмов.

Анализ вариантов антибактериальной терапии проводили путем сравнения стартовой «формы» (III–IV этапы) и после получения бактериологического исследования на антибиотикограмму (V–VI этапы).

Эффективность проводимой терапии оценивали по динамике баллов по шкале CPIS, клинико-лабораторных показателей, изменению оксигенации, динамике уровня СРБ.

На V этапе (седьмые сутки) фиксировалась текущая ситуация у пациента (жив, умер, находится в ОАР или переведен в профильное отделение).

Оценивалась летальность в группах, длительность нахождения в ОАР и сроки стационарного лечения, а у выживших больных – исходы лечения по ШИГ. Для реализации второго направления исследования проводилась оценка данных параметров ИВЛ; в карте наблюдения фиксировались следующие параметры:

частота аппаратных дыхательных циклов (F), дыхательный объем (V_t), минутный объем вентиляции (MV), время вдоха (T_i), пиковое давление вдоха (PIP), давление плато (P_{plat}), положительное давление конца выдоха (PEEP), динамический легочно-торакальный комплайнс ($Cl_{t,d}$), статический легочно-торакальный комплайнс. Динамическая оценка газообмена осуществлялась путем постоянного мониторинга FiO_2 , SpO_2 и $PetCO_2$ с помощью многофункциональных мониторов (Philips Intelli vue MP 20, Германия) и по данным газового анализа (газоанализатор ABL 700, Radiometer, Дания): парциальное напряжение кислорода в артериальной крови (PaO_2), парциальное напряжение углекислого газа в артериальной крови ($PaCO_2$), респираторный индекс (PaO_2/FiO_2).

Забор крови на анализ газового состава проводился сотрудниками отделения путем пункции периферической вены и лучевой (реже – бедренной) артерии.

На каждом этапе больному до четырех раз в сутки проводился анализ газового состава крови, фиксировались показатели аппаратной вентиляции, гемодинамики. В карту исследования пациента заносятся среднесуточные значения.

Исследование биомеханики дыхания и газообмена проводилось на следующих этапах: II этап – перевод на ИВЛ, III этап – развитие пневмонии, IV этап – 3 сутки при развитии ВАП, V этап – 7-е сутки, VI этап – 10 сутки.

Проводилась оценка уровня СРБ в плазме/сыворотке кинетическим методом на биохимическом анализаторе «Olympus AU400» на всех этапах исследования и определение прокальцитонина, определенного полуколичественным экспресс методом В·R·А·Н·М·S PCT-Q на следующих этапах: III этап – при развитии ВАП, IV этап – 3 сутки при развитии ВАП.

В третьем направлении обследовано 43 пациента, у которых была диагностирована поздняя ВАП, в возрасте от 30 до 89 лет ($65,2 \pm 13,9$ года) с ОНМК и вентилятор-ассоциированной пневмонией.

Пациенты были распределены в 2 подгруппы: 3-я подгруппа – больные, которым была наложена перкутанная дилатационная трахеостома –

32 ($74,4 \pm 6,7\%$), 4-я подгруппа – больные, которым была наложена классическая трахеостомия – 11 ($25,6 \pm 6,7\%$) (таблица 5).

Таблица 5 – Характеристика обследуемых пациентов с инсультом, с дилатационными и классическими трахеостомиками, $M \pm \sigma$

Показатели	Группы равнения		p
	3 подгруппа (n = 32)	4 подгруппа (n = 11)	
Число больных, абс. (%)	32 (74,4 %)	11 (25,6 %)	–
Мужчины, абс. (%)	17 (53,1 %)	6 (54,5 %)	0,787
Женщины, абс. (%)	15 (46,9 %)	5 (45,5 %)	0,787
Возраст, лет	$64,5 \pm 14,9$	$66,5 \pm 10,1$	0,652
Масса тела, кг	$83,9 \pm 11,2$	$86,4 \pm 13,1$	0,544

Операции наложения как классической, так и дилатационной трахеостомики проводились под общей анестезией на основе пропофола и фентанила. Дилатационная трахеостомия накладывалась с помощью наборов для наложения дилатационной перкутанной трахеостомики фирм «Portex», «Rüsch». Противопоказаниями к наложению дилатационной трахеостомики считали невозможность определения анатомических ориентиров (ожирение, увеличение щитовидной железы).

Проводилась сравнительная оценка в исследуемых группах сроков перевода на ИВЛ от момента поступления в ОАР, развития ВАП от момента перевода на ИВЛ, сроки наложения трахеостомики от момента перевода на ИВЛ. Также, изучались сроки возникновения ВАП от времени наложения трахеостомы, длительности проведения ИВЛ, длительность нахождения в ОАР, длительность стационарного лечения, и исходы лечения (летальность на 10-е сутки, число пациентов, выписанных из стационара и оценка по ШИГ).

2.1 Методики диагностики инсульта и органичных дисфункций

Оценка неврологического статуса проводилась врачами ОАР № 5 совместно с врачами-неврологами. Оценивался уровень сознания, наличие очаговых и дислокационных симптомов. Для оценки неврологического статуса, на фоне пролонгированной седации, временно (не более одного часа при отсутствии десинхронизации с респиратором, судорожной активности или психомоторного возбуждения) прекращалось введение препарата. Для количественной оценки уровня сознания использовали Шкалу Ком Глазго (CGS) и шкалу FOUR (см. приложение А, Б).

Степень неврологического дефицита при инсультах определяли по шкале NIHSS (см. приложение В).

Осмотр проводился при поступлении, далее – не менее 6 раз в сутки, при необходимости чаще (изменение клинической картины, перевод больного на ИВЛ, смена терапии и пр.).

Оценка степени органной дисфункции оценивалась по шкалам SOFA, APACHE II (см. приложение Г, Д).

Степень выраженности синдрома системного воспалительного ответа оценивали исходя из классификации R. Bone (см. приложение Е).

Диагноз ОРДС выставлялся на основании данных, предложенных Американско-Европейской конференцией по ОРДС с учетом новых дефиниций Берлинской конференции (приложение Ж, И).

С целью оценки степени повреждения легких применялась шкала LIS (см. приложение К). Степень повреждения определяли, складывая сумму 4-х показателей с последующим делением на 4. Значение более 1 свидетельствовало о тяжелом повреждении легких.

Клиническая шкала инфекции легких (CPIS – Clinical Pulmonary Infection Score) применялась для балльной оценки проявлений ВАП у больных с ОНМК (см. приложение Л).

С целью оценки исхода заболевания у больных применялась ШИГ

(см. приложение М).

В терапии ВАП применяли несколько групп антибактериальных препаратов. Для антибактериальной терапии ранней ВАП использовали цефалоспорины III поколения – цефтриаксон в суточной дозе 2 г; фторхинолоны – моксифлоксацин 400 мг/сутки, ципрофлоксацин 1 200 мг/сутки или левофлоксацин 750 мг/сутки; защищенный пенициллин – ампициллин/сульбактам 12 г/сутки; β -лактамный антибиотик – эртапенем 1 г/сутки. При лечении поздней ВАП или при наличии факторов риска полирезистентной флоры применяли антибактериальные препараты: антисинегнойный цефалоспорин III поколения цефтазидим в суточной дозе 6 г; цефалоспорин IV поколения цефепим в суточной дозе от 4 до 6 г; карбапенемы – имипенем – 3 г/сутки или меропенем – 3 г/сутки; комбинированный антибактериальный препарат, содержащий пиперациллин – полусинтетический антибиотик широкого спектра действия, и тазобактам – ингибитор большинства β -лактамаз пиперциллин/тазобактам в суточной дозе 18 г/сутки. В качестве второго антибактериального препарата активного в отношении грамм-отрицательной патогенной флоры использовали аминогликозиды: гентамицин или тобрамицин из расчета 7 мг/кг в сутки или амикацин в суточной дозе 20 мг/кг. Также, использовали назначение ципрофлоксацина 1 200 мг/сутки или левофлоксацина 750 мг/сутки. При наличии MRSA применяли ванкомицин в суточной дозе 15 мг/кг в максимальной дозе 1 г в 12 часов.

Длительность антибактериальной терапии при ВАП составляла 14–21 день. Всем больным при поступлении проводили стандартное обследование в следующем объеме [53]: 1) электрокардиография (ЭКГ); 2) эхокардиография (ЭХО КГ); 3) развернутый анализ крови, общий анализ мочи, группа крови и резус фактор, биохимические показатели крови, содержание глюкозы в периферической крови, международное нормализованное отношение, активированного частичного тромбопластинового времени; 3) компьютерная томографии (КТ); 5) дуплексное сканирование экстракраниальных отделов брахиоцефальных сосудов; дуплексное транскраниальное сканирование;

6) рентгенологическое исследование легких; 7) компьютерная томография легких.

Рентгенологическое исследование легких проводили на передвижном рентгенологическом аппарате «Арман» в течении 1-х суток от момента поступления больного, после перевода на аппарат ИВЛ, в дальнейшем при появлении клиники пневмонии, но не реже чем 1 раз в 5 дней, и на этапах исследования.

Компьютерно-томографическое исследование легких проводили при наличии клиники пневмонии, но при отсутствии по данным рентгенологического исследования наличия инфильтрации.

2.2 Методы статистической обработки материала

Описательная статистика для количественных значений в случае нормального распределения по критерию Шапиро-Вилкса представлена в виде среднего (M), стандартного отклонения (σ). Для качественных признаков – в виде абсолютных значений, процентных долей и их стандартных ошибок.

Оценка нулевой гипотезы об отсутствии различий при условии равенства дисперсий осуществлялась при помощи критерия Стьюдента, а при оценке качественных показателей с использованием критерия χ^2 -квадрат. При отсутствии нормальности распределения использовался U-критерий Манна-Уитни. Различия оценивали как статистически значимо различные, начиная со значения $p < 0,05$. Статистическую обработку данных производили на РС-IBM с помощью пакета программ «Microsoft Office 2010» и IBM SPSS Statistics 19.

ГЛАВА 3 ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА И МИКРОБНОГО ПЕЙЗАЖА РАННЕЙ И ПОЗДНЕЙ ВАП У ПАЦИЕНТОВ С ОНМК

В данной главе представлены результаты исследования по изучению факторов риска, микробного пейзажа при ранней и поздней ВАП у 98 пациентов в возрасте от 30 до 91 года ($63,7 \pm 14,1$ года) с ОНМК.

При анализе не обнаружено значимых различий в сроках перевода на ИВЛ от момента поступления в ОАР, однако установлено, что во 2-й группе ВАП развивалась на 255,8 % позднее ($p < 0,001$), чем в первой (таблица 6).

Таблица 6 – Сроки перевода на ИВЛ и сроки развития ВАП у обследованных пациентов, $M \pm \sigma$

Параметры	Группы равнения		p
	1 (n = 55)	2 (n = 43)	
Сроки перевода на ИВЛ от момента поступления в ОАР, суток	$1,9 \pm 4,2$	$1,0 \pm 1,5$	0,181
Сроки развития ВАП от момента перевода на ИВЛ, суток	$3,4 \pm 0,1$	$12,1 \pm 6,4$	< 0,001

При сравнительной оценке пациентов 1 и 2 групп по интегральным шкалам было установлено, что на первом и втором этапах исследования не было выявлено значимых различий в оценке тяжести по используемым нами интегральным шкалам и числе признаков ССВР (таблица 7).

Однако у пациентов 1-й группы на III этапе исследования уровень неврологического дефицита по шкале CGS был на 25,3 % большим ($p < 0,05$), чем во второй группе; по шкале FOUR – на 35,1 % ($p < 0,05$), NIHSS – на 14,6 % ($p < 0,05$). На этом же этапе исследования средний уровень органной дисфункции по шкале SOFA во 2-й группе был на 25,7 % меньше, чем в первой группе. При этом количество признаков ССВР, в сравнении со II этапом, практически одинаково возрастало в обеих группах в среднем с 1,8–1,9 до 3,0–3,1.

Таблица 7 – Характеристика обследуемых больных по интегральным шкалам,
 $M \pm \sigma$

Параметры	Группы	Этапы исследования					
		I этап (исх.)	II этап (перевод на ИВЛ)	III этап (развитие пневмонии)	IV этап (3 сут.)	V этап (7 сут.)	VI этап (10 сут.)
N	1	55	55	55	40	33	28
	2	43	43	43	43	40	38
CGS, баллы	1	10,0 $\pm$ 4,0	7,7 $\pm$ 2,5	6,2 $\pm$ 2,6*	6,6 $\pm$ 3,0*	8,0 $\pm$ 3,0	8,4 $\pm$ 3,4
	2	10,0 $\pm$ 3,0	8,2 $\pm$ 2,3	8,7 $\pm$ 2,6	8,9 $\pm$ 3,0	9,0 $\pm$ 3,0	9,9 $\pm$ 3,2
FOUR, баллы	1	11,0 $\pm$ 5,0	7,8 $\pm$ 3,3	6,1 $\pm$ 3,5*	7,0 $\pm$ 3,9*	7,9 $\pm$ 3,6*	10,0 $\pm$ 3,0
	2	12,0 $\pm$ 4,0	8,7 $\pm$ 2,5	9,4 $\pm$ 2,5	9,6 $\pm$ 3,5	10,8 $\pm$ 3,9	11,0 $\pm$ 4,0
NIHSS, баллы	1	20,6 $\pm$ 8,4	25 $\pm$ 5,9	26,8 $\pm$ 5,8*	26,1 $\pm$ 6,6*	23,7 $\pm$ 6,3*	19,4 $\pm$ 6,8
	2	19,3 $\pm$ 6,9	25,35 $\pm$ 6,4	22,9 $\pm$ 6,8	21,1 $\pm$ 6,2	19,5 $\pm$ 6,1	18,9 $\pm$ 6
SOFA, баллы	1	4,2 $\pm$ 2,6	5,6 $\pm$ 2,0	7,0 $\pm$ 2,4*	6,9 $\pm$ 3,0*	6,3 $\pm$ 3,1*	4,75 $\pm$ 2,5
	2	3,5 $\pm$ 1,7	4,9 $\pm$ 1,3	5,2 $\pm$ 1,7	5,4 $\pm$ 2,2	4,5 $\pm$ 2,2	4,2 $\pm$ 2,6
APACHE II, баллы	1	11,7 $\pm$ 4,9	14,4 $\pm$ 4,5	17,2 $\pm$ 4,7	16,8 $\pm$ 5,3	15,7 $\pm$ 5,3	13,9 $\pm$ 4,8
	2	11,9 $\pm$ 4,3	15,3 $\pm$ 4,5	15,7 $\pm$ 5,1	14,7 $\pm$ 5,7	13,1 $\pm$ 5,4	12,6 $\pm$ 5,5
CCBR, кол-во признаков	1	1,2 $\pm$ 0,9	1,8 $\pm$ 1,0 p 2-3*	3,1 $\pm$ 0,6	2,9 $\pm$ 0,9	2,5 $\pm$ 0,8	2,0 $\pm$ 0,8
	2	1,4 $\pm$ 0,9	1,9 $\pm$ 1,0 p2-3*	3,0 $\pm$ 0,8	2,8 $\pm$ 0,9	2,1 $\pm$ 0,8	1,7 $\pm$ 1,0
Примечания: 1. * – статистически значимое различие между группами на соответствующем этапе исследования, $p < 0,05$. 2. p2-3* – статистически значимое различие между II и III этапами исследования в соответствующей группе, $p < 0,05$.							

Статистически значимое различие в неврологическом статусе по CGS сохранялось и на IV-м этапе (25,8 %), NIHSS (19,2 %), FOUR (27,1 %), а также проявления органной дисфункции по SOFA – 21,7 % (которые сохранились и на V этапе – 17,7 %, $p < 0,05$). При этом количество признаков CCBP, как в 1-й, так и во 2-й группе, при развитии пневмонии (III этап) в среднем возрастало до

3,0–3,1, что в 1,7–1,6 раза больше ($p < 0,05$), чем на II-м этапе (перевод на ИВЛ).

Оценка степени повреждения легких по шкале LIS позволила выявить ее статистически значимое увеличение с момента постановки диагноза ВАП (III этап), которое сохранялось до V этапа исследования, у пациентов как первой, так и второй группы (на 109,7 % и 13,8 % соответственно; таблица 8). При этом только на IV этапе исследования оценка по LIS во второй группе была существенно ниже (на 36,1 %, $p < 0,001$), чем в первой.

Таблица 8 – Характеристика степени повреждения легких и изменений газообмена при ранней и поздней ВАП, $M \pm \sigma$

Параметры	Группы	Этапы исследования				
		II этап (перевод на ИВЛ)	III этап (развитие пневмонии)	IV этап (3 сут.)	V этап (7 сут.)	VI этап (10 сут.)
№	1	55	55	40	33	28
	2	43	43	43	40	38
CGS, баллы	1	$0,31 \pm 0,23$ p_{2-3*} , p_{2-4*} , p_{2-5*}	$0,52 \pm 0,31$	$0,65 \pm 0,40$	$0,61 \pm 0,45^*$	$0,48 \pm 0,45$
	2	$0,26 \pm 0,25$ p_{2-3*} , p_{2-4*} , p_{2-5*}	$0,51 \pm 0,28$	$0,53 \pm 0,29$	$0,39 \pm 0,29$	$0,31 \pm 0,21$
FOUR, баллы	1	$2,1 \pm 1,1$ p_{2-3*} , p_{2-4*} , p_{2-5*}	$6,1 \pm 1,8$ p_{3-4*} , p_{3-5*} , p_{3-6*}	$5,1 \pm 2,3$ p_{4-5*} , p_{4-6*}	$4,0 \pm 2,5$ p_{5-6*}	$2,6 \pm 2,5$
	2	$1,8 \pm 1,2$ p_{2-3*} , p_{2-4*} , p_{2-5*}	$6,7 \pm 1,2$ p_{3-4*} , p_{3-5*} , p_{3-6*}	$5,3 \pm 1,8$ p_{4-5*} , p_{4-6*}	$4,1 \pm 1,9$ p_{5-6*}	$2,6 \pm 1,9$

Продолжение Таблицы 8

Параметры	Группы	Этапы исследования				
		II этап (перевод на ИВЛ)	III этап (развитие пневмонии)	IV этап (3 сут.)	V этап (7 сут.)	VI этап (10 сут.)
№	1	55	55	40	33	28
	2	43	43	43	40	38
PaO ₂ /FiO ₂ , мм рт.ст.	1	264,7 ± 90,6	262,6 ± 50,7	249,9 ± 62,8*	240,9 ± 71,1	260,1 ± 51,3*
	2	280,2 ± 73,3	279,4 ± 63,9	282,1 ± 56,7	270,2 ± 58,9	296,9 ± 86,4
Примечания: 1. * – статистически значимое различие между группами на соответствующем этапе исследования ($p < 0,05$ *). 2. p2-3*, p2-4*, p2-5* – статистически значимые различия в соответствующей группе между II, III, IV и V этапами. 3. p3-4*, p3-5*, p3-6* – статистически значимые различия в соответствующей группе между III, IV и V этапами. 4. p4-5*, p4-6* – статистически значимые различия в соответствующей группе между IV, V и VI этапами. 5. p5-6* – статистически значимые различия в соответствующей группе между V и VI этапами ($p < 0,05$).						

Сравнительная оценка пациентов исследуемых групп по шкале CPIS не выявила существенных различий на II–VI этапах исследования, что свидетельствует об их однонаправленных изменениях в обеих группах. Так, например, в 1-й группе при переводе на ИВЛ (II этап) оценка по данной шкале в среднем составляла $2,1 \pm 1,1$ балла, а при развитии пневмонии (III этап) она возросла на 190,5 % ($p < 0,01$) в сравнении со II этапом, и это статистически значимое различие сохранялось до V этапа исследования. Тем не менее, в последующем от этапа к этапу исследования (IV–VI этапы) имело место статистически значимое ($p < 0,05$) снижение балльной оценки по шкале CPIS в сравнении с третьим этапом исследования (см. таблица 8).

При сравнении уровней респираторного индекса обнаружено, что он был

статистически значимо меньшим ($p < 0,05$) в первой группе в сравнении со 2-й группой только IV и VI этапах исследования (11,4 % и 12,4 % соответственно).

В ходе исследования микробиологического материала, полученного в результате бронхоальвеолярного лаважа в день диагностирования ВАП у 63 (64,3 %) больных был выделен 1 микроорганизм (таблица 10). Количество больных, у которых были выделены микробные ассоциации составило 35 (35,7 %) больных, из них у 20 (20,4 %) больных было выявлено 2 микроорганизма, у 8 (8,2 %) – 3 возбудителя и у 7 (7,1 %) – 4 микроорганизма.

Спектр выделенных микроорганизмов представлен в таблице 10. Результаты бактериологического исследования показали, что спектр возбудителей, вызвавших ВАП, не различался между исследуемыми группами. Однако у пациентов второй группы, в сравнении с 1-й, частота выделения *Staphylococcus epidermidis* была на 17,3 % большей, а *Pseudomonas aeruginosa* – на 15,4 %.

Тем не менее, в 1-й группе в 90,9 % случаев ВАП была вызвана одним микроорганизмом и в 9,1 % – двумя микроорганизмами (таблица 10).

Во 2-й группе, в отличие от первой, статистически значимо большую долю составили микробные ассоциации: 2 микроорганизма – 34,9 %, 3 микроорганизма – 18,6 % и четыре – 16,3 %. В то же время при одном микроорганизме в первой группе преобладали *Staphylococcus aureus* и *Klebsiella pneumoniae*, частота выделения которых была больше в 1 группе, чем во 2-й, на 18,5 % и 18,9 % соответственно.

Таблица 9 – Спектр микроорганизмов, вызывающих ВАП

Микроорганизм	1 группа (n = 55)	2 группа (n = 43)	p	всего
<i>Staphylococcus aureus</i> , абс. (%)	19 (34,5)	21 (48,8)	$> 0,05$	40 (40,8)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , абс. (%)	13 (23,6)	16 (35,8)	$> 0,05$	29 (29,6)
<i>Staphylococcus epidermidis</i> , абс. (%)	2 (3,6)	9 (20,9)	$< 0,01$	11(11,2)
<i>Acinetobacter</i> spp., абс. (%)	11 (20,0)	6 (14,0)	$> 0,05$	17 (17,3)

Продолжение Таблицы 9

Микроорганизм	1 группа (n = 55)	2 группа (n = 43)	p	всего
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , абс. (%)	3 (5,5)	9 (20,9)	< 0,05	12 (12,2)
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> , абс. (%)	2 (3,6)	3 (7,0)	> 0,05	5 (5,1)
<i>Streptococcus</i> <i>L-haemolyticus</i> , абс. (%)	1 (1,8)	6 (14,0)	< 0,05	7 (7,1)
<i>Klebsiella</i> sp, абс. (%)	0 (0,0)	2 (4,7)	< 0,05	2 (2,0)
<i>Escherichia coli</i> , абс. (%)	5 (9,1)	7 (16,3)	> 0,05	12 (12,2)
<i>Enterobacter cloacae</i> , абс. (%)	2 (3,6)	1 (2,3)	> 0,05	3 (3,1)

Таблица 10 – Состав выделяемых монокультур и микробных ассоциаций, выделенных из бронхоальвеолярного лаважа, при ранней и поздней ВАП

№ п/п	Возбудитель, ассоциация возбудителей	Группы сравнения		p
		1 группа (n = 55)	2 группа (n = 43)	
	1 микроорганизм, всего, абс (%); в том числе:	50(90,9)	13(30,2)	< 0,001
1	<i>Staphylococcus aureus</i> , абс. (%)	16 (32,0)	3 (7,0)	0,033
2	<i>Klebsiella pneumoniae</i> , абс. (%)	13 (23,6)	2 (4,7)	0,022
3	<i>Escherichia coli</i> , абс. (%)	5 (9,1)	1 (2,3)	0,332
4	<i>Acinetobacter</i> spp. , абс. (%)	11 (20,0)	2 (4,7)	0,056
5	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , абс. (%)	3 (5,5)	3 (7,0)	0,907
6	<i>Staphylococcus epidermidis</i> , абс. (%)	0 (0)	1 (2,3)	0,825
7	<i>Enterobacter cloacae</i> , абс. (%)	2 (3,6)	1 (2,3)	0,825
	2 микроорганизма, всего, абс (%); в том числе:	5 (9,1)	15 (34,9)	0,004
1	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> - <i>Staphylococcus aureus</i> , абс. (%)	2 (3,6)	3 (7,0)	0,767
2	<i>Escherichia coli</i> - <i>Staphylococcus aureus</i> , абс. (%)	2 (3,6)	3 (7,0)	0,767
3	<i>Staphylococcus aureus</i> - <i>Klebsiella</i> <i>pneumoniae</i> , абс. (%)	0 (0,0)	3 (7,0)	0,161

Продолжение Таблицы 10

№ п/п	Возбудитель, ассоциация возбудителей	Группы сравнения		p
		1 группа (n = 55)	2 группа (n = 43)	
4	Staphylococcus epidermidis- Acinetobacter sp, абс. (%)	0 (0,0)	2 (4,7)	0,364
5	Staphylococcus epidermidis- Klebsiella pneumoniae, абс. (%)	0 (0,0)	2 (4,7)	0,364
6	Pseudomonas aeruginosa- Klebsiella pneumoniae, абс. (%)	0 (0,0)	1 (2,3)	0,911
7	Staphylococcus aureus- Streptococcus L- haemoliticus абс. (%)	1 (1,8)	1 (2,3)	0,583
	3 микроорганизма, всего, абс. (%); в том числе:	0 (0,0)	8 (18,6)	0,003
1	Escherichia coli- Pseudomonas aeruginosa- Staphylococcus aureus, абс. (%)	0(0,0)	3 (7,0)	0,161
2	Acinetobacter spp. – Klebsiella pneumoniae- Streptococcus L- haemoliticus, абс. (%)	0(0,0)	3 (7,0)	0,161
3	Staphylococcus epidermidis- Klebsiella pneumoniae- Staphylococcus aureus, абс. (%)	0(0,0)	2 (4,7)	0,364
	4 микроорганизма, всего, абс. (%); в том числе:	0(0,0)	7 (16,3)	0,007
1	Staphylococcus epidermidis- Klebsiella sp. - Candida sp- Pseudomonas aeruginosa, абс. (%)	0(0,0)	2 (4,7)	0,364
2	Enterobacter cloacae- Proteus mirabilis – Klebsiella pneumoniae- Staphylococcus aureus, абс. (%)	0(0,0)	2 (4,7)	0,364
3	Proteus mirabilis- Pseudomonas aeruginosa- Staphylococcus aureus- Streptococcus L-haemoliticus, абс. (%)	0(0,0)	2 (4,7)	0,364

Окончание Таблицы 10

№ п/п	Возбудитель, ассоциация возбудителей	Группы сравнения		p
		1 группа (n = 55)	2 группа (n = 43)	
4	Acinetobacter spp.- Candida sp- Klebsiella pneumoniae- Staphylococcus aureus, абс. (%)	0(0,0)	1 (2,3)	0,911

3.1 Обсуждение полученных данных

При сравнении с характеристиками реанимационных больных, у которых развились инфекционные осложнения в ОРИТ, приведенными В. А. Рудновым и соавт. [69] обращает внимание меньший возраст пациентов ($47,2 \pm 23,1$ года), по данным исследования РИОРИТА по сравнению с возрастом пациентов с инсультами, у которых развилась ВАП (в нашем исследовании в группе ранней ВАП – $62,6 \pm 14,3$ года и в группе с поздней ВАП – $65 \pm 13,8$ года). Так же по данным Д. В. Бельского и соавт. [10] возраст пациентов в реанимациях нейрохирургического профиля с госпитальной инфекцией составляет 45 лет, что значительно меньше возраста больных с инсультами с развившимися ВАП по данным нашего исследования. По данным А. А. Агапова возраст пациентов с инсультами и развившимися нозокомиальными пневмониями составляет 67 ± 9 лет, что практически идентично возрасту пациентов, по данным нашего исследования [62]. Полученные нами данные о возрасте больных с инсультами у которых развилась ВАП совпадают с результатами ряда российских и зарубежных авторов, согласно которым возраст пациентов более 65 лет является фактором риска развития госпитальной пневмонии при инсультах [15; 28; 61; 106; 124; 243]. В то же время мы не обнаружили возрастных различий между группами пациентов, у которых развивались ранние и поздние ВАП.

Проведенное нами исследование показало, что у значительного числа больных с инсультами (более 75 %), у которых развилась ВАП, зона инсульта находилась в бассейне внутренней сонной артерии, что совпадает с данными

А. А. Агапова и соавт., указавшими в качестве факторов риска развития инсульт-индуцированной пневмонии наличие тотального инфаркта в системе внутренней сонной артерии, сопровождающегося расстройствами сознания [62].

Неврологический статус пациентов, оцененный по шкале CGS при поступлении, при ранней и поздней ВАП составил 10 баллов, что незначительно ниже значений, приведенных в литературных источниках, при исследовании больных «нейрореанимационных» отделений – 11 баллов по данным Д. В. Бельского и несколько выше, чем указано у М. А. Пирадова – менее 9 баллов [61; 68]. В то же время в группе больных с тяжелой травмой значения по шкале CGS составляли 3–7 баллов [49].

Степень выраженности неврологического дефицита, оцененного по шкале NIHSS составляла при поступлении в среднем 20,6 баллов в группе пациентов, у которых развилась ранняя ВАП, и 19,3 балла – при поздней ВАП. По данным Y. Kasuya, et al. [274] у пациентов с инсультами при развитии ВАП степень неврологического дефицита по NIHSS составляет 18,6 баллов, что совпадает и с полученными нами данными.

Тяжесть состояния пациентов по шкале APACHE II при поступлении у больных, как с ранней, так и с поздней ВАП (11,7 и 11,9 баллов соответственно) была ниже цифр, приведенных в литературных источниках. Так, согласно литературным данным, госпитальная пневмония у «нейрореанимационных» больных встречается при тяжести состояния по APACHE II более 14 баллов [68]. ВАП у больных с тяжелой травмой развивается при тяжести состояния по шкале APACHE II более 15 баллов [11]. При переводе больных с инсультами на ИВЛ по нашим данным тяжесть состояния, оцененная по шкале APACHE II, достигла 14,4 и 15,3 баллов с нарастанием на момент развития ВАП, что не противоречит литературным данным.

Полученная нами выраженность проявлений органной недостаточности совпадает с результатами, полученными рядом авторов при исследовании пациентов при развитии инфекционных осложнений в ОРИТ. Так, по данным J. L. Vincent [278] тяжесть состояния у больных составляла по SOFA в среднем

5,2 баллов при отсутствии инфекционных осложнений и 7,2 балла – при развитии инфекционных осложнений. По данным Д. Б. Бельского и соавт. тяжесть состояния больных в отделениях нейрореанимации составляла 4 балла по SOFA [68].

Сравнение микробиологических характеристик при ранней и поздней ВАП показало, что для ранней ВАП характерно статистически значимое превалирование монокультур, по сравнению с поздней ВАП (90,9 % при ранней ВАП и 30,2 % при поздней ВАП), что совпадает с литературными данными, когда доля микстинфекций в общей группе ВАП составляет 40,6 % [89; 259; 263; 266].

Анализ микроорганизмов, вызывающих раннюю и позднюю ВАП, показал, что в группе с ранней ВАП превалировала по сравнению с группой поздней ВАП грамположительная флора, а среди последней лидирующие позиции занимал метициллинорезистентный *Staphylococcus aureus* (MRSA), представленный монокультурой, а также в ассоциации с другими микроорганизмами. Среди возбудителей поздней ВАП отмечались мультирезистентные штаммы *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, метициллинорезистентный *Staphylococcus aureus* (MRSA). Данные о повышении роли метициллинорезистентного *Staphylococcus aureus* в развитии ВАП встречается в ряде работ российских и зарубежных авторов [3; 5; 49; 91; 106; 112; 120]. Так по данным Б. Р. Гельфанд и соавт. [48] частота MRSA достигает 80 %.

В работе L. M. Suk et al. [263] на основании наблюдения в течение 2007–2011 годов в 31 больнице общего профиля делает выводы о том, что несмотря на то, что штаммы *Pseudomonas* были получены в 14,0 % и штаммы *Klebsiella species* в 11,9 % больных с ВАП, наиболее частым возбудителем ВАП является MRSA – 24,5 %. Среди грамотрицательных микроорганизмов доминировала *Pseudomonas spp.* (31,7 %); несколько реже встречались *Acinetobacter spp.* (18,3 %), нефементирующая грамотрицательная флора (13,3 %) и *Klebsiella pneum.* (10,0 %).

Полученные нами данные соотносятся с выше указанными, но имеются отличия с частотой встречаемости данных патогенов. Так *Pseudomonas spp.*

встречается в 20,9 % при поздней ВАП, *Acinetobacter* spp. – 14,0 % и *Klebsiella* пневм. – 48,8 %. Для больных с тяжелым инсультом Y. Kasuya, et al. [274] в качестве возбудителей ВАП на основании результатов наблюдения за 31 случаем указывает Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* в 12 случаях и Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* в 7 случаях наиболее частыми возбудителями. В 7 случаях это были *Klebsiella-Enterobacter-Serratia* и в 5 случаях авторы указывают на «прочих возбудителей». В то же время по результатам исследования РИОРИТа [69] частота грамм-положительной флоры, выделяемой в качестве возбудителя госпитальной инфекции, невысока и составляет всего 36,3 % от всех случаев, хотя авторы и отмечают, что их данные не совпадают с полученными в исследованиях SOAP, EPIC-II.

Коагулазо-негативные стафилококки (CNS) являются редкими возбудителями ВАП и характерны для иммуноскомпрометированных больных [51]. По данным ряда авторов, частота ВАП, вызванной CNS составляет 1,9 % [188; 230]. Согласно литературным данным пневмония при инсультах имеет ряд особенностей, что нашло отражение в появлении термина «инсульт-ассоциированная пневмония» [28; 62; 121; 130; 132; 145; 146; 226]. Такой особенностью является развитие иммунодепрессии при тяжелом инсульте, проявляющейся снижением числа лимфоцитов в результате апоптоза, повышение продукции цитокинов Т-хелперами (Th2), повышением уровня циркулирующих цитокинов в плазме с низким соотношением провоспалительного TNF-2α к противовоспалительного IL-10 и напрямую связан с размерами зоны повреждения головного мозга при инсульте и тяжестью инсульта [70; 77; 126; 190; 203; 206; 235; 298]. Дальнейшие исследования, направленные на установление связи степени иммуносупрессии у больных с инсультами с развитием ВАП и характером возбудителя у данной категории больных, с нашей точки зрения, могут быть полезны для определения тактики ведения таких пациентов.

РЕЗЮМЕ

У пациентов с ОНМК факторами риска возникновения ВАП, как ранней,

так и поздней, являются возраст 65 лет и старше, локализация зоны инсульта в бассейне внутренней сонной артерии, сопровождающаяся расстройствами сознания. Оценка тяжести состояния (при поступлении и при переводе на ИВЛ) по шкалам CGS, NIHSS, SOFA, APACHE II не позволяет предсказать развитие сроков возникновения ВАП (ранняя или поздняя). Однако непосредственно в период возникновения ранней ВАП, в сравнении с поздней, имеется статистически значимый больший уровень неврологического дефицита по шкалам CGS, FOUR, NIHSS.

В процессе проведения ИВЛ динамическая оценка по шкалам LIS, CPIS, уровню СРБ, а также количеству признаков ССВР, позволяют своевременно установить диагноз как ранней, так и поздней ВАП.

Спектр возбудителей, вызывающих ВАП, характерен как для ранней, так и поздней ее форм. Однако в микробном пейзаже ранней ВАП в качестве возбудителя пневмонии превалируют монокультуры и грамположительная флора. Для поздней ВАП характерны микробные ассоциации с превалированием грамотрицательных возбудителей.

ГЛАВА 4 ДИНАМИКА ТЯЖЕСТИ СОСТОЯНИЯ, ПАРАМЕТРОВ БИОМЕХАНИКИ ДЫХАНИЯ, ГАЗООБМЕНА, УРОВНЯ СРБ И ПКТ У ПАЦИЕНТОВ С ИНСУЛЬТАМИ ПРИ РАЗВИТИИ РАННЕЙ И ПОЗДНЕЙ ВЕНТИЛЯТОР-АССОЦИИРОВАННОЙ ПНЕВМОНИИ

В данной главе представлены результаты сравнительной оценки тяжести состояния по интегральным шкалам, параметры газообмена, механических свойств легких, динамики уровня СРБ и ПКТ у больных с инсультами при развитии ранней и поздней ВАП. Обследовано 98 больных в возрасте от 30 до 91 года ($63,7 \pm 14,1$ года).

При поступлении (I этап), несмотря на наличие выраженного неврологического дефицита, во 2 группе его тяжесть имела тенденцию быть наименьшей по сравнению с 1-й группой при оценке по шкалам FOUR, NIHSS (8,3 % и 6,6 % соответственно) (таблица 7). В момент начала проведения ИВЛ (II этап) эта тенденция сохранялась, так же отмечено появление разницы по шкале CGS, а в момент развития ВАП (III этап) появлялись статистически значимые различия в уровне неврологического дефицита по шкалам CGS, FOUR и NIHSS между подгруппами, сохраняющиеся и на IV этапе. На V этапе сохранялись статистически значимые различия по шкалам FOUR и NIHSS.

Несмотря на наличие тенденции к разному уровню неврологического дефицита, на I-м и II-м этапах исследования оценка в обеих группах по шкалам APACHE II и SOFA была практически одинаковой. Но при развитии ВАП (III этап) и на IV-м этапе различие между группами по шкале APACHE II составляло 9,9 % и 10,0 % соответственно (см. таблица 7). Статистически значимое различие по шкале SOFA на данных этапах появлялось при развитии ВАП, когда разница составила 18,6 % (1 группа – 7,0 баллов, 2 группа – 5,2 балла).

У больных 1-ой и 2-ой групп нами было проведено исследование уровня С-реактивного белка (таблица 11) и прокальцитонина, определенного полуколичественным экспресс методом B·R·A·N·M·S PCT-Q.

Исследование уровня прокальцитонина проводилось при развитии ВАП (III этап) и на 3-и сутки (IV этап) (рисунок 3 и 4).

При поступлении у больных, как с ранней, так и с поздней ВАП, отмечался повышенный уровень СРБ. На II этапе исследования уровень СРБ продолжал нарастать на 17,2 % и 26,6 % соответственно. Статистически значимое различие уровня СРБ у больных обеих групп нами было выявлено при развитии ВАП (нарастание на 195 %).

Таблица 11 – С-реактивный белок, мг/л $M \pm \sigma$

группы	Этапы исследования					
	I этап (поступление)	II этап (перевод на ИВЛ)	III этап (развитие ВАП)	IV этап (3-и сутки)	V этап (7-ые сутки)	VI этап (10-ые сутки)
n	55/43	55/43	55/43	40/43	33/40	28/38
Больные с ранней ВАП	45,4 ± 52,3	52,7 ± 38,0	155,8 ± 82,1 p 1-3*, p 2-3*	182,5 ± 104,9 p 1-4**, p 2-4**	113,3 ± 86,3	108,8 ± 62,9 p 3-6***, p 4-6***
Больные с поздней ВАП	45,8 ± 37,3	58,0 ± 37,2	171,2 ± 93,4 p 1-3*, p 2-3*	174,1 ± 66,1 p 1-4**, p 2-4**	104,3 ± 52,9	85,3 ± 32,7 p 3-6***, p 4-6***
Примечания: 1. * – статистически значимое различие между группами на соответствующем этапе исследования ($p < 0,05^*$). 2. p1-3*, p2-3* – статистически значимые различия в соответствующей группе между I, II и III этапами. 3. p1-4**, p2-4** – статистически значимые различия в соответствующей группе между I, II и IV этапами. 4. p3-6***, p4-6*** – статистически значимые различия в соответствующей группе между III, IV и VI этапами. 5. p5-6* – статистически значимые различия в соответствующей группе между 5 и 6 этапами ($p < 0,05$) сравнение по Манну-Уитни.						

Статистически значимое повышение СРБ сохранялось и на последующих

этапах исследования, достигая максимальных значений на 3 сутки от момента развития ВАП у больных обеих групп. Несмотря на снижение уровня СРБ на V и VI этапе, его значения оставались повышенными на 149,5 % и 139,4 % в группе больных с ранней ВАП и на 127,7 % и 86,2 % в группе больных с поздней ВАП.

Полуколичественный тест-анализ прокальцитонина при развитии ВАП оставался ниже 0,5 нг/мл в 42,8 % (23 пациента) у больных 1 группы и в 39,5 % (17 пациентов) у больных 2 группы, то есть не достигал пороговой величины, которая могла бы свидетельствовать о развитии бактериального системного процесса. Максимальные значения уровня прокальцитонина – более 10 нг/мл – нами были обнаружены только у 10,9 % (6 пациентов) больных 1 группы и у 9,3 % (4 пациента) у больных 2 группы.

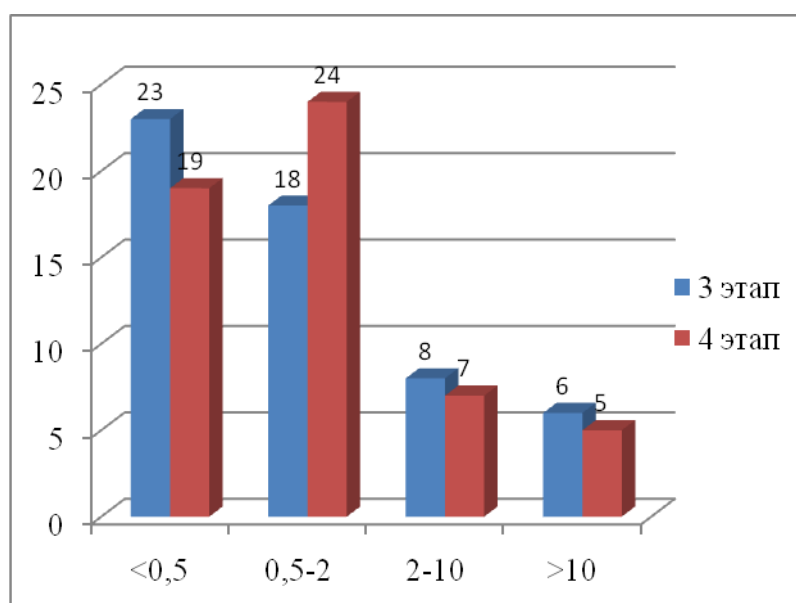


Рисунок 1 – Динамика прокальцитонина у больных с ранней ВАП

На 4 этапе уровень прокальцитонина оставался ниже 0,5 нг/мл у 34,5 % (19 пациентов) в 1 группе и у 32,6 % (14 пациентов) во 2 группе. Диагностически значимое изменение ПКТ (уровень прокальцитонина более 0,5 нг/мл) увеличивалось в 1 группе до 60,5 % с 57,2 % и во 2 группе до 65,5 % с 60,5 %.

В то же время нарастания максимальных значений ПКТ более 10 нг/мл нами было отмечено только в группе больных с поздней ВАП – с 9,3 % (4 пациента) до

13,9 % (6 пациентов), а в группе больных с ранней ВАП произошло уменьшение пациентов с уровнем ПКТ более 10 нг/мл с 10,9 % (6 пациентов) до 9,1 % (5 пациентов).

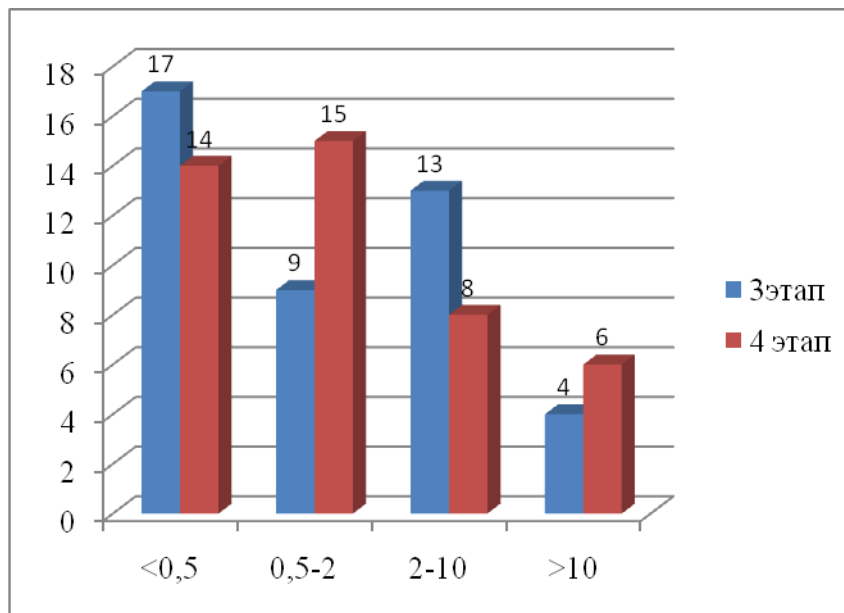


Рисунок 2 – Динамика прокальцитонина у больных с поздней ВАП

При переводе больных на ИВЛ (II этап) существенных различий в оценке по шкале CPIS между исследуемыми группами не наблюдалось, однако при развитии ВАП (III этап) в обеих группах имело место возрастание балльной оценки на 190–272 % ($p < 0,05$); на IV и V этапах в группах сохранялось статистически значимое различие со II этапом. На VI этапе статистически значимых различий со II этапом не было, хотя значение CPIS оставалось повышенным в 1 группе на 23,8 %, а во 2 группе на 44,4 % (таблица 12).

Разница в оценке по шкале LIS имела статистически значимое различие на III, IV и V этапах исследования по сравнению с этапом перевода на ИВЛ (II этап), но средняя балльная оценка не превышала 0,53–0,65 балла, что свидетельствует об отсутствии ОРДС. На VI этапе, несмотря на снижение баллов по шкале LIS, отмечалось сохранение повышенных значений в 1 группе на 54,8 % и во 2 группе – на 19,2 %. Так же было отмечено наличие статистически значимых различий между группами на V этапе исследования (таблица 12).

Таблица 12 – Характеристика исследуемых больных по шкалам CPIS и LIS, $M \pm \sigma$

Параметры	Группы	Этапы исследования				
		II этап (перевод на ИБЛ)	III этап (развитие пневмонии)	IV этап (3 сут.)	V этап (7 сут.)	VI этап (10 сут.)
N	1	55	55	40	33	28
	2	43	43	43	40	38
LIS, баллы	1	$0,31 \pm 0,23$ p 2-3*, p 2-4*, p 2-5*	$0,52 \pm 0,31$	$0,65 \pm 0,40$	$0,61 \pm 0,45^*$	$0,48 \pm 0,45$
	2	$0,26 \pm 0,25$ p 2-3*, p 2-4*, p 2-5*	$0,51 \pm 0,28$	$0,53 \pm 0,29$	$0,39 \pm 0,29$	$0,31 \pm 0,21$
CPIS, баллы	1	$2,1 \pm 1,1$ p 2-3*, p 2-4*, p 2-5*	$6,1 \pm 1,8$ p 3-4*, p 3-5*, p 3-6*	$5,1 \pm 2,3$ p 4-5*, p 4-6*	$4,0 \pm 2,5$ p 5-6*	$2,6 \pm 2,5$
	2	$1,8 \pm 1,2$ p 2-3*, p 2-4*, p 2-5*	$6,7 \pm 1,2$ p 3-4*, p 3-5*, p 3-6*	$5,3 \pm 1,8$ p 4-5*, p 4-6*	$4,1 \pm 1,9$ p 5-6*	$2,6 \pm 1,9$

Примечания:

1. * – статистически значимое различие между группами на соответствующем этапе исследования ($p < 0,05^*$)/

2. p2-3*, p2-4*, p2-5* – статистически значимые различия в соответствующей группе между 2,3,4 и 5 этапами/

3. p3-4*, p3-5*, p3-6* – статистически значимые различия в соответствующей группе между III, IV и V этапами.

4. p4-5*, p4-6* – статистически значимые различия в соответствующей группе между 4,5 и 6 этапами.

5. p5-6* – статистически значимые различия в соответствующей группе между 5 и 6 этапами ($p < 0,05$).

В обеих группах подбор и коррекция параметров респираторной поддержки осуществлялись таким образом, чтобы поддерживать принцип «нормовентиляции», что подтверждается средними уровнями PaCO_2 на всех этапах исследования (таблица 13).

Не обнаружено существенных различий в параметрах респираторной поддержки между 1 и 2 группами на всех этапах исследования.

У пациентов, как первой, так и во второй группе не отмечалось существенного снижения $\text{Cl}_{\text{t,d}}$ и $\text{Cl}_{\text{t,s}}$ при возникновении ВАП (III этап) в сравнении с величинами данных показателей в период начала ИВЛ (II этап). При этом на III–V этапах исследования не наблюдалось значимых различий в уровнях статистического легочно-торакального комплайнса между исследуемыми группами.

Таблица 13 – Параметры вентиляции, механических свойств легких и газообмена, $\text{M} \pm \sigma$

Параметры	Группы	Этапы исследования				
		II этап (перевод на ИВЛ)	III этап (развитие пневмонии)	IV этап (3 сут.)	V этап (7 сут.)	VI этап (10 сут.)
N (1 гр/2 гр)		55/43	55/43	40/43	33/43	28/38
F, дых/мин	1	$12,2 \pm 0,4$	$12,5 \pm 1,3$	$12,6 \pm 1,4$	$12,2 \pm 0,8$	$13,0 \pm 1,5$
	2	$13,7 \pm 1,9$	$13,9 \pm 2,1$	$13,7 \pm 1,8$	$13,9 \pm 1,6$	$13,9 \pm 1,6$
Vt , мл	1	$576 \pm 21,9$	$594 \pm 24,9$	$555 \pm 33,2$	$606 \pm 66,7$	$578 \pm 56,6$
	2	$596 \pm 59,2$	$546 \pm 75,3$	$580 \pm 51,5$	$622 \pm 25,2$	$561 \pm 36,0$
PIP, см вод ст	1	$21,3 \pm 1,9$	$22,2 \pm 2,0$	$21,2 \pm 3,0$	$20,0 \pm 2,9$	$19,2 \pm 1,9$
	2	$18,0 \pm 4,9$	$20,0 \pm 3,2$	$20,4 \pm 3,7$	$20,9 \pm 2,9$	$18,4 \pm 0,9$
PEEP, см вод ст	1	$5,1 \pm 0,6$	$5,0 \pm 0,2$	$5,0 \pm 0,6$	$4,9 \pm 0,7$	$4,8 \pm 0,7$
	2	$4,3 \pm 1,5$	$4,6 \pm 0,7$	$4,9 \pm 1,0$	$5,3 \pm 1,2$	$4,7 \pm 0,8$
$\text{Cl}_{\text{t,d}}$, мл/см вод ст	1	$39,5 \pm 12,9$	$35,4 \pm 7,3$	$36,9 \pm 6,4$	$39,4 \pm 10,2$	$36,8 \pm 8,7$
	2	$38,4 \pm 5,4$	$35,7 \pm 7,2$	$35,7 \pm 3,5$	$34,1 \pm 3,2$	$35,0 \pm 7,1$

Продолжение Таблицы 13

Параметры	Группы	Этапы исследования				
		II этап (перевод на ИВЛ)	III этап (развитие пневмонии)	IV этап (3 сут.)	V этап (7 сут.)	VI этап (10 сут.)
N (1 гр/2 гр)		55/43	55/43	40/43	33/43	28/38
Cl _{t,s} , мл/см вод ст	1	40,2 ± 5,3	39,9 ± 2,9	40,3 ± 5,9	46,8 ± 11,7	46,0 ± 7,8
	2	50,9 ± 10,8	41,8 ± 8,4	42,8 ± 4,9	44,3 ± 12,7	46,5 ± 3,5
FiO ₂ , 0,21- 1,0	1	0,40 ± 0,10	0,39 ± 0,03	0,39 ± 0,03	0,38 ± 0,03	0,37 ± 0,05
	2	0,42 ± 0,04	0,41 ± 0,02	0,41 ± 0,02	0,40 ± 0,02	0,39 ± 0,04
PaCO ₂ , мм рт ст	1	41,4 ± 4,5	42,8 ± 6,4	43,0 ± 6,5	41,5 ± 7,0	41,1 ± 2,3
	2	38,2 ± 6,4	42,7 ± 4,8	42,7 ± 6,2	40,9 ± 3,7	40,3 ± 4,1
PaO ₂ , мм рт ст	1	100,9 ± 20,7	104,6 ± 18,3	102,0 ± 29,1	96,9 ± 28,9	112,1 ± 22,9
	2	109,0 ± 17,0	116,0 ± 12,9	116,5 ± 24,6	107,7 ± 22,9	117,8 ± 26,1
лактат, ммоль/л	1	1,7 ± 0,8	2,3 ± 0,6	2,3 ± 0,9	2,1 ± 0,4	2,2 ± 1,1
	2	1,6 ± 0,4	2,1 ± 0,5	2,7 ± 1,5	1,9 ± 0,4	2,3 ± 1,0
ABE, ммоль/л	1	2,5 ± 4,2	3,2 ± 1,9	2,2 ± 5,0	2,5 ± 1,8	1,6 ± 0,1
	2	1,7 ± 3,7	3,1 ± 3,1	4,1 ± 5,5	3,1 ± 3,7	2,4 ± 0,9
PaO ₂ /FiO ₂ , мм рт ст	1	237,7 ± 63,8	254,7 ± 33,3	226,75 ± 39,4	245,6 ± 8,5	274,4 ± 92,9
	2	241,4 ± 50,3	263,0 ± 28,0	254,5 ± 15,6	245,25 ± 29,5	250,1 ± 82,8

На 10-е сутки проведения ИВЛ (от момента начала ВАП), имело место повышение Cl_{t,s} в сравнении с исходным уровнем на 15,2 % в 1-й группе и на 11,2 % во второй группе; но при этом Cl_{t,d} уменьшался на 6,8 % и 8,9 % соответственно.

Поддержание достаточной оксигенации (в среднем PaO₂ более 100 мм

рт. ст.) в обеих группах обеспечивалось, при концентрации кислорода во вдыхаемой газовой смеси в пределах от 37 до 42 % и существенно не различалось между группами на всех этапах исследования (см. таблица 13). При этом разница в PaO_2 между группами варьировала в пределах 7,4–12,5 %.

В то же время при развитии ВАП уровень лактата в артериальной крови имел тенденцию к превышению верхней границы средне нормативных значений, но значимого дефицита оснований не наблюдалось.

Как при начале проведения ИВЛ (II этап), так и развитии ВАП (III этап) индекс оксигенации в среднем был ниже 300 мм рт. ст.; при этом возникновение вентилятор-ассоциированной пневмонии не приводило к нарастанию расстройств газообмена, что подтверждается уровнями PaO_2/FiO_2 .

Однако на IV-м этапе исследования в 1 группе величина PaO_2/FiO_2 была в среднем на 10,9 % ниже, чем во 2 группе, а на VI-м этапе, наоборот – на 8,9 % выше.

На VI-м этапе (10 сутки от момента развития ВАП) в первой группе переведены на самостоятельное дыхание 8,5 % (4 случая) пациентов, а во второй – 23,8 % (5 наблюдений).

К окончанию исследования летальность среди больных первой группы составила – 49,1 % (27), во второй группе – 11,6 % (5). Во всех случаях причиной летального исхода явилось прогрессирование основного заболевания (инсульт), что подтверждено данными патоморфологического исследования.

4.1 Обсуждение полученных данных

Проведенное исследование показало, что для больных с ранней ВАП, по сравнению с больными с поздней ВАП, характерна тенденция к более выраженному неврологическому дефициту при поступлении при оценке по шкалам FOUR и NIHSS, которая сохраняется к моменту перевода на ИВЛ. Так же при переводе на ИВЛ появляется разница и по шкале CGS – выраженность угнетения сознания у больных, у которых развилась ранняя ВАП больше, чем в

подгруппе больных с поздней ВАП. Ранняя ВАП возникала в среднем на 3-и сутки проведения ИВЛ, а поздняя – на 12 сутки. Это свидетельствует о том, что сохранение неврологического дефицита на прежнем уровне является предиктором поздней ВАП. Отсутствие разницы в неврологическом статусе, оцениваемом по CGS, у пациентов с инсультами отмечено рядом иностранных авторов [109; 135; 145; 147; 149; 223; 274], хотя ими отмечается разница при оценке по шкале NIHSS между больными, у которых развилась ВАП и без развития ВАП – у больных с развившимися ВАП оценка по шкале NIHSS более 19 баллов.

В то же время, общесоматический статус больных по шкалам APACHE II и SOFA не различался между исследуемыми группами, а, следовательно, на наш взгляд не играл значимой роли в развитии ВАП. Однако при ранней ВАП на 3 и 7 сутки проведения ИВЛ имелось статистически значимое различие при оценке по шкале SOFA с более выраженными проявлениями органной недостаточности, чем при поздней ВАП. Изменения выраженности органной недостаточности по шкале SOFA и степени угнетения уровня сознания, оцененного по шкале CGS, имели на данных этапах однонаправленный характер, что свидетельствует о том, что органная недостаточность нарастала за счет ухудшения в неврологическом статусе. Оценка динамики данных показателей при развитии ВАП у больных с инсультами нами встречена не была, в то же время рядом авторов отмечено, что у больных с ОНМК, у которых развилась ВАП при поступлении имеются худшие показатели по шкалам APACHE II и SOFA [226; 250; 254; 274].

Значимое (на 190–270 % от исходного уровня) повышение балльной оценки по шкале CPIS у пациентов обеих групп согласуется с литературными данными [7; 38; 51; 146; 209; 275].

С-реактивный белок является неспецифическим биологическим маркером воспаления, синтез которого происходит в печени. Как при инфекции, так и при ишемическом повреждении головного мозга происходит быстрое нарастание синтеза СРБ [236], что связано с нарастанием синтеза цитокинов [240]. Наши данные о повышении уровня СРБ у больных с ОНМК в острейший период заболевания согласуются с данными ряда авторов [27; 191; 257].

Полученные нами данные об изменении уровня СРБ и возможности его применения для мониторинга развития ВАП согласуются с литературными данными по оценке динамики С-реактивного белка плазмы при развитии внебольничной пневмонии и ВАП [36; 37; 130; 142; 229]. При этом ряд авторов считает, что предпочтение должно быть отдано определению уровня С-реактивного белка, а не уровню прокальцитонина [141; 174; 236]. Нарастание уровня ПКТ считается одним из достоверных признаков развития сепсиса [255], в то же время ряд авторов показывают, что возможными причинами недостоверности определения прокальцитонина может быть наличие почечной недостаточности, некоторых инфекционных процессов (эндокардиты), при нозокомиальных инфекциях [141; 236], что согласуется с полученными нами данными об отсутствии динамики ПКТ при развитии ВАП у больных с ранней и поздней ВАП.

Таким образом, исследование уровня СРБ, при знании его исходного значения (при поступлении или переводе на ИВЛ), а не ПКТ может являться дополнительным маркером развития ВАП у больных с ОНМК.

Полученные в ходе исследования данные по тяжести поражения легких при ВАП по шкале LIS свидетельствуют о том, что как при ранней, так и при поздней вентилятор-ассоциированной пневмонии у больных с инсультами, которым осуществляется респираторная поддержка в соответствии с концепцией «безопасной» ИВЛ и «нормовентиляцией», не развивается значимого ОРДС легких. Это собственно и подтверждается при возникновении как ранней, так и поздней ВАП, отсутствием значимых изменений легочно-торакального комплайнса, а также PaO_2 при сохранении концентрации кислорода во вдыхаемой газовой смеси практически на том же уровне. Однако к 10-м суткам от начала возникновения ВАП динамический комплайнс все же снижается более чем на 20 % в сравнении с его уровнем при появлении ВАП. При анализе литературных источников, в том числе и с поиском в биомедицинской базе PubMed, нами не было найдено данных по динамике биомеханических показателей легких у больных с ОНМК при развитии ВАП. При развитии ВАП при других

заболеваниях с проявлениями ALI динамика комплайенса была аналогична – отмечалось снижение как динамического, так и статического комплайенса [9; 20; 272; 247].

Несмотря на отсутствие при начале респираторной поддержки явных изменений со стороны легких, выявлено, что при переводе на ИВЛ имели место нарушения газообмена ($PaO_2/FiO_2 < 300$ мм рт. ст.). В литературе [54; 135; 136; 213; 215] описаны легочные осложнения, сопровождающиеся гипоксемией, при тяжелых повреждениях головного мозга, в том числе ишемическом и геморрагическом инсультах. Ряд авторов [246] связывает наличие гипоксемии у больных с ОНМК так же с пожилым возрастом больных, с положением больного с приподнятым головным концом, нарушением центральной регуляции дыхания, слабость дыхательной мускулатуры.

В то же время установлено, что возникновение ВАП не приводило к нарастанию расстройств газообмена, что подтверждается уровнями PaO_2/FiO_2 . Более низкий уровень PaO_2/FiO_2 по наблюдению ряда авторов [274] наблюдается в день начала ИВЛ, что, по их мнению, свидетельствует об исходных проблемах, связанных у данной категории больных с наличием хронических заболеваний легких, с последующим нарастанием и снижением в день развития ВАП.

РЕЗЮМЕ

При поступлении в ОАР, пациенты с инсультами и ранними ВАП (в сравнении с поздними ВАП) имеют тенденцию к наличию более выраженного неврологического дефицита на основе оценки по шкалам FOUR, NIHSS. Так же для больных с ОНМК и ранней ВАП (в сравнении с поздней ВАП) на начало возникновения пневмонии характерна тенденция к большей степени тяжести состояния при оценке по шкале APACHE II.

У больных с ОНМК развитие как ранней, так и поздней ВАП сопровождается увеличением практически в три раза балльной оценки по шкале CPIS от исходного уровня, что свидетельствует о ее высокой информативности для диагностики данного осложнения.

Установлено, что при развитии как ранней, так и поздней ВАП у больных с ОНМК характерно нарастание уровня СРБ, что может позволить заподозрить развитие ВАП у данной категории больных. Динамика ПКТ при развитии ВАП не является информативной (отсутствует нарастание у 30–40 % больных).

Выявлено, что, несмотря, на отсутствие при начале респираторной поддержки явных изменений со стороны легких, имели место нарушения газообмена ($PaO_2/FiO_2 < 300$ мм рт. ст.). Проведение ИВЛ, с применением концепции «безопасной» ИВЛ, является эффективным методом предупреждения прогрессирования нарушений газообмена и биомеханики дыхания, без ухудшения неврологического статуса больных с ОНМК.

Возникновение ВАП как в раннем, так и в позднем периоде не приводило к нарастанию тяжести расстройств газообмена и механических свойств легких. Оценка тяжести поражения легких при ВАП по шкале LIS свидетельствует о том, что как при ранней, так при поздней ВАП у больных с инсультами, не развивается значимого острого повреждения легких.

ГЛАВА 5 ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ МЕТОДИКИ НАЛОЖЕНИЯ ТРАХЕОСТОМЫ (ПЕРКУТАННОЙ ДЕЛИТАЦИОННОЙ И КЛАССИЧЕСКОЙ) НА ФАКТОРЫ РИСКА, СРОКИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ВЕНТИЛЯТОР-АССОЦИИРОВАННОЙ ПНЕВМОНИИ И ИСХОДЫ У ПАЦИЕНТОВ С ОНМК

В данной главе представлены результаты исследования у 43 пациентов по оценке влияния методики трахеостомии (перкутанной дилатационной и классической) на факторы риска, сроки возникновения вентилятор-ассоциированных пневмоний и исходы у пациентов с ОНМК.

При поступлении больные обеих подгрупп были сходны как по тяжести неврологического дефицита, так и по выраженности общесоматической и органной дисфункции (таблица 14).

Таблица 14 – Характеристика тяжести состояния пациентов при поступлении в стационар, $M \pm \sigma$

Показатели	Группы равнения		p
	3 подгруппа (n = 32)	4 подгруппа (n = 11)	
SOFA, баллы	$3,5 \pm 1,8$	$3,6 \pm 1,8$	0,784
APACHE II, баллы	$11,7 \pm 4,6$	$12,1 \pm 4,0$	0,799
GCS, баллы	$10,0 \pm 3,0$	$10,0 \pm 3,0$	> 0,05
FOUR, баллы	$12,0 \pm 4,0$	$12,0 \pm 3,0$	> 0,05
NIHSS, баллы	$19,4 \pm 6,5$	$18,6 \pm 8,0$	0,544

Частота встречаемости факторов риска развития ВАП между исследуемыми подгруппами существенно не различалась (таблица 15).

Не выявлено различия в сроках перевода на ИВЛ в исследуемых подгруппах (таблица 16). У пациентов 3 подгруппы трахеостома накладывалась в более ранние сроки от момента перевода на ИВЛ (в среднем на 18,2 % ранее), чем в 4-й подгруппе ($4,4 \pm 2,8$ суток и $5,4 \pm 2,7$ суток соответственно).

Таблица 15 – Факторы риска развития ВАП и частота их встречаемости у пациентов, $M \pm \sigma$

Показатели	Группы равнения		p
	3 подгруппа (n = 32)	4 подгруппа (n = 11)	
Зондовое питание начато в первые сутки (доступ в желудок), абс. (%)	23 (71,9 %)	10 (90,1 %)	0,382
Зондовое питание (доступ в желудок), абс. (%)	32 (100,0 %)	11 (100,0 %)	> 0,05
Парентеральное питание, абс. (%)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	> 0,05
Медикаментозная профилактика стрессовых язв, абс. (%)	32 (100,0 %)	11 (100,0 %)	> 0,05
Седация при проведении ИВЛ (до развития ВАП), абс. (%)	17 (53,1 %)	6 (54,5 %)	0,045

При этом в 3 подгруппе сроки развития ВАП от момента перевода на ИВЛ оказались в 1,6 раза ($p < 0,05$) более поздними в сравнении с 4 подгруппой; а сроки возникновения ВАП от момента наложения трахеостомы – в 2,8 раза ($8,5 \pm 2,9$ суток и $3,1 \pm 2,9$ суток соответственно).

Таблица 16 – Сравнение исследуемых показателей у пациентов, $M \pm \sigma$

Показатели	Группы равнения		p
	3 подгруппа (n = 32)	4 подгруппа (n = 11)	
Сроки перевода на ИВЛ от момента поступления, суток	$1,1 \pm 1,6$	$0,9 \pm 1,3$	0,711
Сроки развития ВАП от момента перевода на ИВЛ, суток	$13,1 \pm 6,8$	$8,5 \pm 2,9$	0,036
Сроки наложения трахеостомии от момента перевода на ИВЛ, суток	$4,4 \pm 2,8$	$5,4 \pm 2,7$	0,309
Сроки развития ВАП от момента наложения трахеостомы, суток	$8,7 \pm 5,1$	$3,1 \pm 2,9$	0,001

Продолжение Таблицы 16

Показатели	Группы равнения		р
	3 подгруппа (n = 32)	4 подгруппа (n = 11)	
Длительность ИВЛ, суток	25,9 ± 14,6	33,0 ± 26,9	0,275
Длительность нахождения в ОАР, суток	31,1 ± 14,9	39,3 ± 25,9	0,174
Длительность стационарного лечения, суток	38,3 ± 14,58	50,6 ± 35,2	0,110

Длительность ИВЛ у пациентов 3 подгруппы оказалась на 25,1 % меньшей, чем у пациентов 4-й подгруппы, что в определенной степени оказало влияние на снижение (на 20,9 %) длительности нахождения в ОАР между исследуемыми подгруппами (31,1 ± 14,9 суток и 39,3 ± 25,9 суток соответственно). В целом, длительность лечения в 3-й подгруппе была на 23,4 % короче, чем в 4-й подгруппе (см. таблица 16).

Не было выявлено значимых различий в функциональном исходе, оцененном по ШИГ (таблица 17).

Таблица 17 – Исходы у исследуемых пациентов, М ± σ

Параметры	Группы равнения		р
	3 подгруппа (n = 32)	4 подгруппа (n = 11)	
ШИГ, баллы	1,9 ± 0,9	1,9 ± 1,1	> 0,05
Состояние на 10-й день, умерло, абс. (%)	6 (18,8 ± 6,9 %)	4 (36,4 ± 14,5 %)	0,437
Выписано из стационара, абс. (%)	16 (50,0 ± 8,8 %)	6 (54,6 ± 15,0 %)	0,931

Несмотря на отсутствие статистически значимых различий, в третьей подгруппе на 10 сутки летальный исход имел место в 18,8 ± 6,9 % наблюдений, тогда как в 4-й подгруппе летальных исходов было на 17,6 % больше (36,4 ± 14,5%). В целом летальность в третьей подгруппе оказалась на 4,6 % меньшей, чем в четвертой подгруппе (50,0 ± 8,8 % и 54,6 ± 15,0 % соответственно).

5.1 Обсуждение полученных данных

Проведенное нами исследование показало, что у пациентов, которым была наложена дилатационная трахеостома (с тенденцией в более ранние сроки), имело место статистически значимое более позднее развитие ВАП от момента наложения трахеостомы по сравнению с пациентами, которым была выполнена классическая трахеостомия, что согласуется с литературными данными. Так, ряд авторов, являясь сторонниками ранних трахеостомий, считают, что «трахеостомии больным, находящимся на ИВЛ, следует осуществлять не позднее 5–7 суток интубации» и «трахеостомию у нейрореанимационных больных с изолированным поражением головного мозга следует выполнять в первые четверо суток от начала ИВЛ после устранения как системных (нестабильная гемодинамика, газообменные нарушения), так и внутричерепных (гематома, гидроцефалия, внутричерепная гипертензия) причин церебральной недостаточности» [6; 26; 35; 42; 80; 81; 84; 231; 252].

Полученные нами тенденции уменьшения длительности ИВЛ, нахождения в ОАР и в условиях стационара, при использовании дилатационной трахеостомии, согласуются с результатами мета-анализа, проведенного J. Griffiths et al., включающего 382 больных из 5 исследований, в котором было показано снижение длительности ИВЛ и нахождения в ОАР [256]. Однако другое исследование, включавшее пациентов после кардиохирургических операций, которые были разделены на две группы с наложением ранней перкутанной трахеостомы и поздней трахеостомии (на 15-е сутки от момента начала ИВЛ) не показало различий в длительности ИВЛ, сроках госпитализации, так же как и в частоте развития ВАП [184].

Наше исследование не показало различий в функциональном исходе заболевания (ОНМК) при наложении дилатационной трахеостомы по сравнению с классической; была выявлена лишь тенденция к меньшей летальности при выполнении дилатационной трахеостомии. Это согласуется с данными о том, что ранняя трахеостомия не улучшает исходы заболевания. Так C. Clec'h et al. в

проспективном обсервационном когортном исследовании, включающим 2 186 больных в 12 хирургических отделениях интенсивной терапии, которым чаще накладывали хирургическую, а не дилатационную трахеостому, получили результаты, свидетельствующие, что ранняя трахеостомия не вела к улучшению выживаемости [268].

РЕЗЮМЕ

У пациентов с ОНМК, находящихся на ИВЛ, частота встречаемости факторов риска развития ВАП не зависела от сроков и методики трахеостомии (перкутанная дилатационная или классическая).

Наложение трахеостомы перкутанным методом, по сравнению с классическим, увеличивало в среднем в 1,6 раза длительность нахождения больного на ИВЛ без развития ВАП.

Применение у пациентов с ОНМК, находящихся на ИВЛ, методики перкутанной трахеостомии (в сравнении с классической) обеспечивало тенденцию к меньшей продолжительности ИВЛ, меньшей длительности нахождения в ОАР, в условиях стационара и летальности, но не оказало влияния на улучшение функционального исхода по ШИГ.

ГЛАВА 6 АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ И РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ПРИ РАННЕЙ И ПОЗДНЕЙ ВАП У ПАЦИЕНТОВ С ИНСУЛЬТАМИ

В данной главе представлена оценка адекватности проводимой антибактериальной терапии, а также оценка исходов лечения пациентов с ранней и поздней ВАП у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения.

При ранней ВАП (1-я группа) стартовая АБТ, носившая эмпирический характер, включала цефалоспорины III поколения без антисинегнойной активности ($78,2 \pm 5,6 \%$) и фторхинолоны ($21,8 \pm 5,6 \%$) в виде монотерапии (таблица 18).

Таблица 18 – Антибактериальная терапия ВАП на 1–3 сутки и на 4–10 сутки

Группы	Антибиотики (АБ)	Стартовая АБ терапия (III, IV этапы)	Продолжение АБ терапии (V, VI этапы)	p
		N = 55	N = 40	
1	цефтриаксон, абс. (%)	43 ($78,2 \pm 5,6$)	27 ($67,5 \pm 7,4$)	0,351
	фторхинолоны, абс. (%)	12 ($21,8 \pm 5,6$)	0 ($0,0 \pm 0,0$)	0,004
	цефепим+ванкомицин, абс. (%)	00 ($0,0 \pm 0,0$)	11 ($27,5 \pm 7,1$)	< 0,001
	меропенем+ванкомицин, абс. (%)	00 ($0,0 \pm 0,0$)	2 ($5,0 \pm 3,4$)	0,341
		N = 43	N = 43	
2	цефтазидим+амикацин, абс. (%)	5 ($11,6 \pm 4,9$)	0 ($0,0 \pm 0,0$)	0,066
	цефтазидим+фторхинолоны, абс. (%)	9 ($20,9 \pm 6,2$)	0 ($0,0 \pm 0,0$)	0,005
	Цефоперазон/ сульбактам, абс. (%)	0 ($0,0 \pm 0,0$)	8 ($18,6 \pm 5,9$)	0,009
	Цефоперазон/ сульбактам +ванкомицин, абс. (%)	0 ($0,0 \pm 0,0$)	1 ($2,3 \pm 2,3$)	0,991
	цефепим, абс. (%)	0 ($0,0 \pm 0,0$)	8 ($18,6 \pm 5,9$)	0,009
	цефепим+фторхинолон, абс. (%)	9 ($20,9 \pm 6,2$)	0 ($0,0 \pm 0,0$)	0,005
	цефепим+ванкомицин, абс. (%)	0 ($0,0 \pm 0,0$)	8 ($18,6 \pm 5,9$)	0,009
	меропенем, абс. (%)	19 ($44,2 \pm 7,6$)	16 ($37,2 \pm 7,4$)	0,659
	меропенем+ванкомицин, абс. (%)	1 ($2,3 \pm 2,3$)	2 ($4,7 \pm 3,2$)	0,985

Для терапии поздней ВАП (2 группа) применялись следующие схемы стартовой АБТ – цефалоспорины III или IV поколения с антисинегнойной активностью совместно с фторхинолонами или аминогликозидами; карбапенемы (44,2 %); карбапенемы совместно с ванкомицином (в 2,3 %).

Коррекция эмпирической АБТ проводилась после получения результатов микробиологического исследования секрета дыхательных путей с учетом клинического течения ВАП. Как видно из таблицы 20, у всех пациентов, как в 1-й группе, так и во 2-й группе из АБТ были исключены фторхинолоны, что было обусловлено высоким уровнем резистентности (от 90 % до 100 %) (таблица 20).

У пациентов 1-й группы терапия цефалоспорином III поколения цефтриаксоном была продолжена на V, VI этапах в 67,5 %, а в 32,5 % была начата терапия антисинегнойным цефалоспорином IV поколения, цефепимом или карбапенемом совместно с ванкомицином, так как по данным бактериальных посевов и антибиотикограмм отмечался рост *Pseudomonas aeruginosa* и MRSA, чувствительных к соответствующим антибиотикам.

У пациентов 2-й группы на V, VI этапах исследования изменения проводимой АБТ касались комбинации антисинегнойного цефалоспорина III поколения цефтазидима с аминогликозидами или фторхинолонами и комбинации антисинегнойного цефалоспорина IV поколения цефепима с фторхинолонами. Отказ от продолжения антибактериальной терапии данными комбинациями был обусловлен: высоким уровнем резистентности к данным препаратам (таблица 19), несовпадением антибактериальной активности с полученными по данным бактериальных посевов микроорганизмами.

В 8 случаях (18,6 %) терапия была изменена на комбинацию цефепима с ванкомицином (эффективный в отношении MRSA (метициллинорезистентного золотистого стафилококка) и VRE (ванкомицин-резистентных энтерококков)). Также антибиотиком выбора, по результатам посевов и антибиотикограмм, стал защищенный сульбактамом цефалоспорин III поколения – сульперацеф (цефаперозон/сульбактам). В 18,6 % случаев терапия проводилась цефалоспорином IV поколения цефепимом в виде монотерапии.

Таблица 19 – Характеристика резистентности микрофлоры, вызывающей ВАП

Антибиотик/ микроорганизм	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Acinetobacter spp.</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	<i>Streptococcus L-haemoliticus</i>
Амикацин, %	–	47,6	–	69,2	45,5	32,3	78,9	–
Ампициллин, %	–	100,0	–			87,5	–	–
В-лактамазы PC, %	–	93,8	–			80,0	–	–
Гентамицин, %	–	81,8	–	73,0	57,1	38,2	80,8	–
Имипенем, %	–	9,4	–	12,1	52,6	0,0	22,2	–
Меронем, %	–	–	–	–	81,0	-	28,6	–
Оксациллин, %	81,7	–	78,6	–	–	–	–	–
Пиперациллин\Тазобактам, %	–	–	–	–	57,9	-	50,0	–
Тикарциллин\клавулоновая к-та, %	–	–	–	–	89,5	-	0,0	–
Цефепим, %	–	–	–	83,8	67,6	-	92,3	–
Цефоперазон\сульбактам	–	–	–	–	78,9	-	50,0	–
Цефтазидим, %	–	90,3	–	91,4	52,4	88,0	100,0	–
Цефтриаксон, %	–	97,7	–	100,0	55,0	87,1	-	–
Ципрофлоксацин, %	–	94,6%	–	94,7	100,0	89,7	100,0	–
Нетилмицин, %	–	–	–	–	33,3%	–	0,0	–

Проводимая нами вначале развития ВАП антибактериальная терапия, основанная на российских и зарубежных рекомендациях [48; 51; 52; 181; 182], в последующем менялась на этиотропную, исходя из результатов бактериологических посевов. При этом нами отмечен высокий уровень резистентности микробной флоры, вызывающей как раннюю, так и позднюю ВАП к ципрофлоксацину, что совпадает с данными опубликованными рядом авторов [34]. В группе больных с поздними ВАП нами отмечена высокая частота резистентности возбудителей к β -лактамазам расширенного спектра, что

совпадает с данными В. А. Руднова и соавт. [69]. Наибольшую активность в отношении возбудителей поздней ВАП сохраняют защищенные цефалоспорины, карбапенемы, что согласуется с литературными данными [11; 34; 48; 61; 90; 132; 182].

При анализе эффективности антибактериальной терапии нами были исследованы динамика по шкале CPIS и динамика СРБ у больных с ранней и поздней ВАП в группах, где проводилась смена стартовой антибактериальной терапии и в группах, где стартовая антибактериальная терапия была эффективна (таблица 20).

Во всех группах при развитии ВАП динамика СРБ соответствовала описанной нами в главе IV – происходило повышение уровня СРБ в 3 раза. В группе больных с ранней и поздней ВАП, где начальная антибактериальная терапия потребовала коррекции, на IV этапе нами отмечено дальнейшее нарастание уровня СРБ. В группе больных с ранней ВАП уровень СРБ увеличился на IV этапе относительно III этапа на 45,8 %; в группе больных с поздней ВАП – на 30,4 %. В то же время, в группах, где стартовая антибактериальная терапия первоначально не требовала коррекции, на IV этапе было отмечено снижение уровня СРБ по сравнению с 3 этапом. В группе с ранней ВАП снижение СРБ составило 5,6 %; в группе с поздней ВАП – 11,3 %. На V и VI этапах в группах, где была проведена коррекция антибактериальной терапии, так же отмечено снижение СРБ: в группе больных с ранней ВАП на 46,2 %, в подгруппе с поздней ВАП – на 39,4 %.

Таблица 20 – Динамика С-реактивного белка, мг/л, $M \pm \sigma$

Группы		Этапы исследования					
		I этап (исх.)	II этап (перевод на ИВЛ)	III этап (развитие ВАП)	IV этап (3 сут.)	V этап (7 сут.)	VI этап (10 сут.)
Больные с ранней ВАП	Смена а/б терапии	40,5 ± 43,9	55,7 ± 43,9	138,4 ± 71,1 p1-3*, p2-3*	201,8±110,9	108,5±35,9	147,8 ± 46,8
	Эффективная а/б терапия n = 27	55,5 ± 59,9	53,1 ± 39,2	171,9 ± 88,8 p 1-3*, p 2-3*	162,3±92,0	117,1±87,9	102,9 ± 61,9
Больные с поздней ВАП	Смена а/б терапии	62,8 ± 42,9	53,5 ± 34,9	139,5 ± 81,5 p 1-3*, p 2-3*	181,9±50,2	110,3±19,7	108,3 ± 26,3
	Эффективная а/б терапия	46,8 ± 6,6	59,4 ± 6,4	180,8 ± 16,2 p 1-3*, p 2-3*	166,3±11,7	104,2±56,3	82,8 ± 35,2
Примечания: 1. * – статистически значимое различие между группами на соответствующем этапе исследования, $p < 0,05$. 2. p1-3*, p2-3* – статистически значимое различие между I и III, II и III этапами исследования в соответствующей группе, $p < 0,05$.							

Динамика по шкале CPIS (таблица 21) при развитии ВАП во всех подгруппах имела однонаправленное изменение – нарастание по сравнению со

группы		Этапы исследования				
		II этап (перевод на ИВЛ)	III этап (развитие ВАП)	IV этап (3-и сутки)	V этап (7-ые сутки)	VI этап (10-ые сутки)
Больные с ранней ВАП	Смена а/б терапии n = 13	2,2 ± 1,0	6,6 ± 1,8 p2-3*	5,5 ± 2,5	4,4 ± 3,4	2,0 ± 2,7
	Эффективная а/б терапия n = 27	2,0 ± 1,7	6,0 ± 1,8 p2-3*	5,0 ± 2,1	4,2 ± 1,9	3,1 ± 2,3
Больные с поздней ВАП	Смена а/б терапии n = 26	1,7 ± 1,0	7,1 ± 1,5 p2-3*	5,7 ± 1,2	5,3 ± 0,9	4,1 ± 1,6
	Эффективная а/б терапия n = 17	1,9 ± 1,2	6,6 ± 1,1 p2-3*	5,1 ± 1,9	4,0 ± 2,1	2,4 ± 1,9

1. * – статистически значимое различие между группами на соответствующем этапе исследования, $p < 0,05$.

2. р2-3* – статистически значимое различие между II и III этапами исследования в соответствующей группе, $p < 0,05$.

Длительность ИВЛ в 1-й группе в среднем составила 16,3 суток, что на 71,8 % ($p < 0,05$) меньше, чем во 2-ой группе; а длительность нахождения в ОАР и длительность стационарного на 92 % и 98 % соответственно (таблица 22).

Анализ исходов у пациентов с ОНМК и вентилятор-ассоциированной пневмонией показал, что в группе больных с ранней ВАП (1 группа) умерло 38 пациентов, что составило 69,1 %. При этом в первые 3-ое суток от момента развития ВАП умерло 15 больных, а на 10 сутки – 27 больных (49,1 %).

Таблица 22 – Результаты лечения пациентов с ВАП, $M \pm \sigma$

Параметры	Группы равнения		p
	1 (n = 55)	2 (n = 43)	
Длительность ИВЛ, суток	16,3 $\pm$ 24,0	28,0 $\pm$ 18,5	0,010
Длительность нахождения в ОАР, суток	17,9 $\pm$ 14,2	34,4 $\pm$ 17,8	< 0,001
Длительность стационарного лечения, суток	21,2 $\pm$ 18,8	42,3 $\pm$ 22,1	< 0,001

В группе больных с поздней ВАП (2 группа) умер 21 больной (48,8 %). На 10 сутки умерло 10 больных, что составило 23,3 %; а ранней – до 3-х суточной летальности в этой группе нами не отмечено.

Длительность проведения ИВЛ, нахождения на лечении в ОАР и в стационаре представлены в таблице 22. При этом статистически значимые различия обнаружены между умершими и выжившими пациентами только при ранней ВАП (1 группа).

Таблица 23 – Результаты исходов у пациентов с ВАП, $M \pm \sigma$

Группы больных		Длительность ИВЛ, суток	Длительность лечения в ОАР, суток	Длительность стационарного лечения, суток
Больные с ранней ВАП n = 55	умершие n = 38	6,6 $\pm$ 5,1*	7,7 $\pm$ 5,4*	7,7 $\pm$ 5,4*
	выжившие n = 17	25,7 $\pm$ 31,7	27,8 $\pm$ 12,7	34,0 $\pm$ 17,7

Продолжение Таблицы 23

Группы больных		Длительность ИВЛ, суток	Длительность лечения в ОАР, суток	Длительность стационарного лечения, суток
Больные с поздней ВАП n = 43	умершие n = 21	31,9 ± 24,3	33,6 ± 26,1	34,1 ± 25,9
	выжившие n = 22	27,4 ± 17,2	35,0 ± 16,1	45,3 ± 21,2
Примечание. * – статистически значимое различие между умершими и выжившими у пациентов с ранней ВАП (p < 0,01).				

Функциональный исход, оцененный по ШИГ в группе выживших больных с поздней ВАП составлял $2,9 \pm 0,6$, в группе с ранней ВАП – $2,9 \pm 0,5$.

Атрибутивная летальность при ВАП отражает дополнительную летальность в связи с ее развитием в процессе ИВЛ [115; 125; 172; 245]. Трудность вынесения заключения о существовании атрибутивной летальности связана с особенностью реанимационных пациентов – тяжестью заболевания, развитием СПОН, неадекватной терапией.

Согласно литературным данным к факторам, приводящим к нарастанию атрибутивной летальности при ВАП у больных с ОНМК, относят лихорадку, нарушение электролитного баланса и гипоксию [251].

Анализируя причины летальности в группах больных с ранней и поздней ВАП, мы так же рассмотрели в качестве факторов, влияющих на летальность: размеры очага повреждения головного мозга, степень органной недостаточности при поступлении и на этапах исследования, наличие признаков ССВР, как маркера тяжести воспалительного процесса, а так же частоту смены антибактериальной терапии.

При анализе размеров зоны повреждения головного мозга, рассчитанным по данным МСКТ ГМ согласно формуле $A \times B \times C/2$, нами найдено, что в группе больных с ранней ВАП размер очага повреждения головного мозга у умерших больных был $70,7 \pm 51,7 \text{ см}^3$, а у выживших больных – $57,1 \pm 65,2 \text{ см}^3$.

В группе больных с поздней ВАП размер очага в группе умерших больных составлял $58,3 \pm 35,1 \text{ см}^3$, а в группе выживших больных – $49,4 \pm 42,8 \text{ см}^3$.

Таким образом, размеры очага повреждения головного мозга были на 23,8 % больше у больных с ОНМК в группе умерших с ранней ВАП и на 18,0 % в группе больных с поздней ВАП по сравнению с выжившими пациентами данных групп.

Выраженность органной дисфункции в группах умерших больных с ранней ВАП, оцененной по шкале SOFA представлена в таблице 24.

Оценка изменения степени органной недостаточности по шкале SOFA выявила статистически значимо ($p < 0,05$) большее проявление органной недостаточности при возникновении вентилятор-ассоциированной пневмонии у умерших пациентов (в сравнении с выжившими), как при ранней, так и поздней ВАП.

При оценке степени выраженности ССВР у умерших и выживших пациентов не обнаружено значимых различий в их количестве, за исключением 10-х суток у пациентов с поздней ВАП (таблица 25).

Таблица 24 – Степень выраженности органной недостаточности по шкале SOFA, $M \pm \sigma$

Группы больных		При поступлении	При переводе на ИВЛ	При развитии ВАП	3-и сутки	7-е сутки	10-е сутки
Больные с ранней ВАП n = 55	умершие n = 38	4,7 ± 2,6	6,0 ± 1,9*	7,6 ± 2,3*	8,2 ± 2,9*	8,3 ± 2,9*	6,7 ± 2,4*
	выжившие n = 17	3,3 ± 2,3	4,7 ± 1,9	5,8 ± 2,3	5,3 ± 2,4	4,7 ± 2,2	3,7 ± 1,9
Больные с поздней ВАП n = 43	умершие n = 21	3,9 ± 1,9	5,0 ± 1,6	6,0 ± 1,7*	6,4 ± 2,4*	5,7 ± 2,1*	5,5 ± 3,3*
	выжившие n = 22	3,3 ± 1,7	5,0 ± 1,1	4,6 ± 1,5	4,4 ± 1,5	3,6 ± 1,7	3,4 ± 1,8

Примечание. * – статистически значимое различие между умершими и выжившими пациентами на соответствующих этапах исследования ($p < 0,05$).

Таблица 25 – Степень выраженности ССВР, $M \pm \sigma$

Группы больных		При поступлении	При переводе на ИВЛ	При развитии ВАП	3-и сутки	7-е сутки	10-е сутки
Больные с ранней ВАП n = 55	умершие n = 38	$1,2 \pm 0,9$	$1,7 \pm 0,9$	$3,1 \pm 0,6$	$3,0 \pm 0,9$	$2,6 \pm 0,9$	$2,2 \pm 0,9$
	выжившие n = 17	$1,3 \pm 1,1$	$2,3 \pm 1,2$	$3,2 \pm 0,8$	$2,8 \pm 0,9$	$2,4 \pm 0,9$	$1,9 \pm 0,7$
Больные с поздней ВАП n = 43	умершие n = 21	$1,1 \pm 0,9$	$1,9 \pm 0,9$	$3,0 \pm 0,8$	$3,0 \pm 0,8$	$2,3 \pm 0,9$	$2,3 \pm 0,9^*$
	выжившие n = 22	$1,6 \pm 1,0$	$2,1 \pm 1,0$	$3,0 \pm 0,8$	$2,7 \pm 1,0$	$1,9 \pm 0,7$	$1,3 \pm 0,9$
Примечание. * – статистически значимое различие между умершими и выжившими пациентами на соответствующих этапах исследования ($p < 0,05$)							

Таблица 26 – Динамика температуры, $M \pm \sigma$

Группы больных		При поступлении	При переводе на ИВЛ	При развитии ВАП	3-и сутки	7-е сутки	10-е сутки
Больные с ранней ВАП n = 55	умершие n = 38	$37,0 \pm 0,6$	$37,5 \pm 0,8$	$38,6 \pm 0,6$	$38,2 \pm 0,8$	$37,8 \pm 0,5$	$37,8 \pm 0,8$
	выжившие n = 17	$37,1 \pm 0,6$	$37,6 \pm 0,6$	$38,3 \pm 0,5$	$37,7 \pm 0,5$	$37,5 \pm 0,5$	$37,2 \pm 0,4$
Больные с поздней ВАП n = 43	умершие n = 21	$37,1 \pm 0,5$	$37,7 \pm 0,8$	$38,5 \pm 0,7$	$38,2 \pm 0,7$	$37,8 \pm 0,7$	$37,7 \pm 0,7$
	выжившие n = 22	$37,2 \pm 0,7$	$37,9 \pm 0,6$	$38,3 \pm 0,5$	$37,9 \pm 0,5$	$37,5 \pm 0,5$	$37,5 \pm 0,5$

Таблица 27 – Динамика уровня калия, ммоль/л, $M \pm \sigma$

Группы больных		При поступлении	При переводе на ИВЛ	При развитии ВАП	3-и сутки	7-е сутки	10-е сутки
Больные с ранней ВАП n = 55	умершие n = 38	$4,0 \pm 0,7$	$3,9 \pm 0,6$	$3,8 \pm 0,5$	$3,9 \pm 0,5$	$3,9 \pm 0,6$	$4,0 \pm 0,9$
	выжившие n = 17	$4,0 \pm 0,9$	$3,9 \pm 0,9$	$3,6 \pm 0,4$	$3,7 \pm 0,4$	$3,9 \pm 0,4$	$3,9 \pm 0,6$
Больные с поздней ВАП n = 43	умершие n = 21	$3,9 \pm 0,4$	$3,8 \pm 0,5$	$3,9 \pm 0,3$	$4,1 \pm 0,6$	$4,2 \pm 0,5$	$4,3 \pm 0,6$
	выжившие n = 22	$4,1 \pm 0,4$	$3,7 \pm 0,5$	$3,8 \pm 0,5$	$3,9 \pm 0,5$	$3,9 \pm 0,6$	$4,0 \pm 0,9$

Так же не обнаружено значимых различий в уровнях температуры и калия как факторов, определяющих нарастание атрибутивной летальности у пациентов с ОНМК (таблица 26 и 27).

Несмотря на то, что уровень натрия оставался в пределах нормы, в группах умерших пациентов, как при ранней, так и при поздней ВАП было выявлено его приближение к верхней границе нормы; а на 3-и и 5-е сутки от момента развития ВАП его величина была статистически значимо выше у умерших, чем у выживших (таблица 28).

Таблица 28 – Динамика уровня натрия, ммоль/л, $M \pm \sigma$

Группы больных		При поступлении	При переводе на ИВЛ	При развитии ВАП	3-и сутки	7-ые сутки	10 суток
Больные с ранней ВАП n = 55	умершие n = 38	$140,0 \pm 3,4$	$139,9 \pm 5,0$	$144,4 \pm 6,7$	$149,8 \pm 8,2^*$	$150,5 \pm 12,6^*$	$146,5 \pm 9,4$
	выжившие n = 17	$138,2 \pm 4,3$	$138,5 \pm 4,6$	$142,4 \pm 4,7$	$142,8 \pm 5,5$	$142,1 \pm 6,3$	$142,3 \pm 6,5$

Продолжение Таблицы 28

Группы больных		При поступлении	При переводе на ИВЛ	При развитии ВАП	3-и сутки	7-ые сутки	10 суток
Больные с поздней ВАП n = 43	умершие n = 21	141,0 ± 3,4	139,9 ± 5,0	144,4 ± 6,7	149,8 ± 8,2	150,6 ± 12,9	146,5 ± 9,4
	выжившие n = 22	138,2 ± 4,3	138,5 ± 4,6	142,4 ± 4,6	142,8 ± 5,5*	142,1 ± 6,3*	142,3 ± 6,5
Примечание. * – статистически значимое различие между умершими и выжившими пациентами на соответствующих этапах исследования (p < 0,05).							

При проведении ИВЛ такой изолированный показатель как PaO_2 не является показателем степени повреждения легких. В соответствии с этим, при анализе степени повреждения легочной ткани нами были использованы индекс оксигенации и шкала LIS (таблица 29 и 30).

У пациентов с ранней ВАП существенных различий в индексе оксигенации не обнаружено, но при поздней ВАП на 3-и и 10-е сутки у умерших PaO_2/FiO_2 было на 11,2 % и 14,2 % меньше, чем у выживших соответственно (p < 0,05).

Таблица 29 – Динамика индекса оксигенации, PaO_2/FiO_2 , мм рт. ст., $M \pm \sigma$

Группы больных		При переводе на ИВЛ	При развитии ВАП	3-и сутки	7-ые сутки	10 суток
Больные с ранней ВАП n = 55	умершие n = 38	272,7 ± 99,7	259,4 ± 53,6	243,8 ± 64,2	222,6 ± 58,2	240,3 ± 47,7
	выжившие n = 17	231,3 ± 63,4	273,9 ± 34,6	259,3 ± 65,4	251,2 ± 86,0	263,1 ± 49,2

Продолжение Таблицы 29

Группы больных		При переводе на ИВЛ	При развитии ВАП	3-и сутки	7-ые сутки	10 суток
Больные с поздней ВАП n = 43	умершие n = 21	270,5 ± 75,9	279,2 ± 69,4	270,1 ± 61,8*	257,5 ± 64,6	290,1 ± 59,5*
	выжившие n = 22	283,8 ± 75,0	281,6 ± ±54,4	305,2 ± 45,0	277,9 ± 56,7	338,1 ± 77,9
Примечание. * – статистически значимое различие между умершими и выжившими пациентами на соответствующих этапах исследования (p < 0,05).						

Таблица 30 – Динамика по шкале LIS, баллы, М ± σ

Группы больных		При переводе на ИВЛ	При развитии ВАП	3-и сутки	7-ые сутки	10 суток
Больные с ранней ВАП n = 55	умершие n = 38	0,4 ± 0,3	0,6 ± 0,4	0,8 ± 0,5*	0,8 ± 0,5*	0,9 ± 0,6*
	выжившие n = 17	0,3 ± 0,2	0,4 ± 0,2	0,5 ± 0,2	0,4 ± 0,2	0,3 ± 0,2
Больные с поздней ВАП n = 43	умершие n = 21	0,3 ± 0,3	0,6 ± 0,3	0,6 ± 0,3	0,5 ± 0,4*	0,4 ± 0,3
	выжившие n = 22	0,3 ± 0,2	0,5 ± 0,2	0,5 ± 0,2	0,3 ± 0,2	0,3 ± 0,2
Примечание. * – статистически значимое различие между умершими и выжившими пациентами на соответствующих этапах исследования (p < 0,05).						

В то же время, оценка по шкале LIS у умерших пациентов с ранней ВАП была статистически значимо большей, чем у выживших на 3, 7 и 10-е сутки от момента развития ВАП, а при поздней только на 7-е стуки (см. таблица 30).

При анализе частоты смены стартовой антибактериальной терапии в группе умерших больных с ранней ВАП нами отмечено, что смена АБТ произведена у

13 больных из 40 (живы на 3-и сутки после развития ВАП), что составляет 32,5 %. Из них у 8 (34,8 %) больных из 23 больных в группе умерших, а в группе выживших больных у 5 (29,4 %) больных из 17 больных.

В группе больных с поздней ВАП смена антибактериальной терапии была произведена у 26 больных из 43 больных, что составляет 60,5 %. Из них у 16 (76,2 %) из 21 умершего больного. У выживших больных смена антибактериальной терапии произведена у 10 (45,5 %) больных из 22 выживших больных.

6.1 Обсуждение полученных данных

Приведенные в литературе данные о влиянии инсульт-ассоциированной пневмонии на изменение летальности у больных с ОНМК в большей степени относятся к пациентам, которым ИВЛ не проводилась. Так согласно данным, опубликованным I. L. Katzan et al. [262], у госпитализированных больных с ОНМК, при развитии пневмонии 30-ти дневная летальность составляла 27 %, а при отсутствии пневмонии – 4 %.

Данные, приведенные в литературе о летальности у больных с ОНМК, которым проводилась ИВЛ, в свою очередь, не указывают на наличие ВАП и ее влияние на летальность у данных больных. Так по данным S. A. Mayer [161] летальность при ОНМК составляет 65 %. Еще большие цифры летальности – 88 % приводят в своих работах E. F. M. Wijdicks [280].

Y. Kasuya et al. [274] в работе, основанной на наблюдении за 111 больными с ОНМК, которым проводилась ИВЛ более 48 часов, делает выводы о том, что развитие ВАП приводит к удлинению нахождения на ИВЛ, удлинению нахождения в отделении интенсивной терапии, но не приводит к увеличению летальности.

То есть, полученные нами результаты по эффективности интенсивной терапии, включая АБТ, при ВАП у пациентов с инсультами, и собственно самого ОНМК (летальность при ранней – 68,1 %, при поздней – 48,8 %) не только не

противоречат литературным данным, но и даже несколько ниже их. Это косвенно свидетельствует об адекватности проводимой данным пациентам интенсивной терапии.

Данные, полученные нами на этапах исследования о динамике СРБ при оценке стартовой антибактериальной терапии, совпадают с литературными данными [142; 229; 236]. По мнению ряда авторов [236], несмотря на то, что изолированная оценка уровня СРБ не может являться основанием для определения тактики антибактериальной терапии, в совокупности с другими критериями ВАП, ориентация на его уровень может быть полезна, что подтверждается и нашим исследованием. Оценка по шкале CPIS позволяет выявить развитие ВАП [51; 52; 182; 209], в то же время динамика по шкале CPIS, по мнению некоторых авторов, не может быть ориентиром для проведения антибактериальной терапии [209; 261], что на наш взгляд связано с влиянием на ряд оцениваемых показателей шкалы CPIS основным заболеванием.

Следует согласиться с мнением С. Foerch [254], указывающим на то, что выраженность неврологического дефицита у больных с ОНМК, которым проводится ИВЛ, является основным фактором, определяющим исход у данной категории больных. В качестве детерминанты летального исхода данные авторы предлагают оценку по шкале NIHSS на 7-е сутки от момента заболевания.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что для определения исхода оправдано оценивать объем зоны повреждения головного мозга, что безусловно сопровождается и более выраженной неврологической симптоматикой.

Проведенный анализ показал, что статистически значимыми (в сравнении с выжившими пациентами) факторами, приводящими к нарастанию атрибутивной летальности при ВАП у больных с ОНМК являлись: выраженность степени органной недостаточности по шкале SOFA, повышение натрия плазмы крови до верхней границы нормы, увеличение балльной оценки по шкале LIS.

Однако, несмотря на наличие информации в литературе, не информативными в качестве показателей риска нарастания атрибутивной

летальности являются – степень выраженности ССВР, температура тела, уровень калия плазмы и индекс оксигенации ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$).

РЕЗЮМЕ

Для обеспечения эффективности антибактериальной терапии необходимо учитывать сроки возникновения ВАП (ранняя или поздняя), локальные характеристики антибиотикорезистентности, в том числе высокую распространенность резистентности возбудителей к ципрофлоксацину, β -лактамазам расширенного спектра, высокой степени распространенности MRSA. При развитии поздней ВАП предпочтительным является проведение стартовой деэскалационной АБТ, так же как и при наличии факторов риска MDR возбудителей при ранней ВАП; также обязательно проводить коррекцию терапии по результатам посевов.

При проведении антибактериальной терапии нарастание уровня СРБ на 3-и сутки от момента начала ВАП и, соответственно, начала антибактериальной терапии является показателем неэффективности антибактериальной терапии, что требует ее пересмотра.

Одним из основных условий летального исхода у пациентов с инсультом является обширная зона повреждения головного мозга – более 58 см³.

Факторами, повышающими риск атрибутивной летальности у больных с ОНМК при развитии как ранней, так и поздней ВАП, являются: 1) нарастание проявлений органной недостаточности, оцененной по шкале SOFA более 6 баллов, при развитии ВАП; 2) отсутствие уменьшений проявлений органной дисфункции на 3-и сутки от момента развития ВАП; 3) повышение уровня натрия до верхних границ нормы на 7-е сутки от момента развития ВАП; 4) тяжесть повреждения по шкале LIS более 0,6 баллов при развитии ВАП; 5) необходимость смены АБТ более 50 % случаев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Известно, что сосудистые заболевания головного мозга являются важнейшей медико-социальной проблемой, требующей мультидисциплинарного медицинского подхода, включающего в себя и анестезиологию-реаниматологию [17; 33; 41; 53; 61; 76; 78; 95].

В настоящее время, благодаря эффективной и своевременной неврологической, нейрохирургической и анестезиолого-реанимационной помощи, пациенты с массивными сосудистыми поражениями мозга все чаще переживают острейший период, и неврологические осложнения инсульта во многих случаях уже не определяют тяжесть состояния больных и летальный исход [41; 61; 105; 117].

Следует констатировать, что на первый план при тяжелом инсульте, который встречается в 45 % случаев, начинает выступать экстрацеребральная патология, а присоединение вентилятор-ассоциированной пневмонии (ВАП) у больных с ОНМК приводит к значимому увеличению летальности [8; 21; 23; 39; 40; 60; 61; 62].

Известно, что пик частоты развития ВАП приходится на 5–9 сутки респираторной поддержки, и аккумулирующий эффект напрямую зависит от длительности ИВЛ [68; 121; 272]. В развитии ранней ВАП (в течение первых пяти суток нахождения пациента на ИВЛ) принимают участие орофарингеальные микроорганизмы, а в развитии поздней ВАП – госпитальная флора, которая является полирезистентной [51; 61; 271; 274].

В то же время, практически отсутствуют исследования по определению факторов риска и микробном пейзаже при ранней и поздней ВАП у больных с острым нарушением мозгового кровообращения, дифференцированной терапии при развитии ранней и поздней ВАП.

Некоторыми авторами [54] описаны изменения газообмена и биомеханики легких при ишемическом инсульте, однако, практически отсутствуют данные о тяжести состояния по интегральным шкалам, динамике параметров газообмена и

механических свойств лёгких при развитии ранней и поздней ВАП у данной категории пациентов.

В литературе есть данные о динамике СРБ у больных с ОНМК [27; 191; 236]; есть данные об изменении уровня СРБ и ПКТ при развитии внебольничных пневмоний и ВАП [36; 37; 141; 142; 174; 236], в то же время нет данных о динамике биомаркеров воспаления – СРБ и ПКТ при развитии ВАП у больных с ОНМК, диагностической ценности данных исследований.

Следует констатировать, что в литературе обсуждаются различные мнения по поводу сроков наложения трахеостомы. Для больных с тяжелым инсультом, как ишемическим, так и геморрагическим, для минимизации отрицательных последствий длительной интубации и ИВЛ, была показана возможность и безопасность наложения ранней трахеостомии [6; 35; 42; 252]. Остается недостаточно изученным вопрос о влиянии сроков и метода наложения трахеостомы на состояние пациента и сроки развития ВАП.

Требуется провести оценку результатов терапии при лечении ранней и поздней ВАП у пациентов с инсультами, выявить диагностическую ценность шкалы CPIS, биомаркеров воспаления в оценке эффективности проводимой антибактериальной терапии.

Следует констатировать и тот факт, что назрела необходимость создания алгоритма профилактики и интенсивной терапии ВАП у пациентов с ОНМК.

Все выше сказанное и определило актуальность выбранной нами цели исследования: улучшить качество интенсивной терапии больных с инсультами на основе разработки и внедрения алгоритма диагностики и лечения вентилятор-ассоциированных пневмоний.

Для достижения поставленной цели потребовалось решение следующих задач:

1. Провести сравнительную характеристику факторов риска и микробного пейзажа при развитии ранней и поздней вентилятор-ассоциированной пневмонии у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения.
2. Сравнить в динамике тяжесть состояния по интегральным шкалам, СРБ и

ПКТ, параметры газообмена, механических свойств лёгких у пациентов с ОНМК при развитии ранней и поздней вентилятор-ассоциированной пневмонии.

3. Изучить факторы риска, сроки развития ВАП и исходы у пациентов с инсультами, в зависимости от способа наложения трахеостомы.

4. Оценить эффективность антибактериальной терапии и результаты лечения при лечении ранней и поздней вентилятор-ассоциированной пневмонии у пациентов с инсультами.

5. Определить факторы, повышающие риск летального исхода у больных с ОНМК, при развитии как ранней, так и поздней ВАП.

6. Разработать алгоритм диагностики и интенсивной терапии вентилятор-ассоциированной пневмонии у больных с острым нарушением мозгового кровообращения.

Научная новизна настоящего исследования заключается в следующем:

Установлено, что факторами риска развития как ранней, так и поздней ВАП у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения, которым проводится респираторная поддержка, являются: возраст 65 лет и старше, локализация зоны инсульта в бассейне внутренней сонной артерии, сопровождающаяся расстройствами сознания.

Впервые определено, что у пациентов с ОНМК, которым проводится респираторная поддержка, в микробном пейзаже ранней ВАП в качестве возбудителя пневмонии преобладают монокультуры и грамположительная флора, а для поздней ВАП характерны микробные ассоциации с превалированием грамотрицательных возбудителей.

Впервые выявлено, что, несмотря на отсутствие при начале респираторной поддержки явных изменений со стороны легких, у пациентов с ОНМК имели место нарушения газообмена ($PaO_2/FiO_2 < 300$ мм рт. ст.). Возникновение ВАП, как в раннем, так и в позднем периоде, не сопровождалось нарастанием тяжести расстройств газообмена и биомеханики дыхания и, соответственно, не развивался острый респираторный дистресс-синдром. Установлено, что определение уровня СРБ в динамике, а не ПКТ, определенного полуколичественным методом,

является дополнительным диагностическим критерием развития ВАП у больных с ОНМК.

Практическая значимость работы заключается в следующем:

Впервые показано, что применение у пациентов с ОНМК, находящихся на ИВЛ, методики перкутанной трахеостомии (в сравнении с классической), обеспечивало тенденцию к меньшей продолжительности ИВЛ, меньшей длительности нахождения в ОАР в условиях стационара и летальности.

Научно обосновано, что для обеспечения эффективности антибактериальной терапии необходимо учитывать сроки возникновения ВАП (ранняя или поздняя), локальные характеристики антибиотикорезистентности, в том числе высокую распространенность резистентности возбудителей к ципрофлоксацину, β -лактамазам расширенного спектра, высокой степени распространенности MRSA. При развитии поздней ВАП предпочтительным является проведение стартовой деэскалационной АБТ, так же как и при наличии факторов риска MDR возбудителей при ранней ВАП под контролем посевов для своевременной коррекции терапии. Показано, что снижение уровня СРБ, а не изменение по шкале CPIS, является показателем эффективности проводимой антибактериальной терапии.

Определены факторы, повышающие риск атрибутивной летальности у больных с ОНМК при развитии как ранней, так и поздней ВАП.

Для повседневной клинической практики в анестезиологии-реаниматологии установлено, что для своевременного установления диагноза как ранней, так и поздней ВАП, у пациентов с ОНМК необходимо осуществлять на основе динамической оценки по шкалам LIS, CPIS, количеству признаков ССВР, уровня СРБ.

У пациентов с ОНМК наиболее целесообразно осуществлять наложение трахеостомы перкутанным методом.

Предложены параметры вентиляции, обеспечивающие адекватность респираторной поддержки у пациентов с ВАП и ОНМК.

Программу антибактериальной терапии, как при ранней, так и при поздней

ВАП, целесообразно выполнять с учетом сроков ее возникновения, локальных характеристик антибиотикорезистентности, результатов микробиологического мониторинга и динамики уровня СРБ на 3-и сутки от момента начала антибактериальной терапии. При развитии поздней ВАП предпочтительным является проведение стартовой деэскалационной АБТ, так же как и при наличии факторов риска MDR-возбудителей при ранней ВАП.

Оценку эффективности лечения пациентов с ВАП и ОНМК необходимо проводить не только с учетом объема повреждения мозга, но и факторов риска неблагоприятного исхода (нарастание проявлений органной недостаточности, оцененной по шкале SOFA более 6 баллов, при развитии ВАП; отсутствие уменьшений проявлений органной дисфункции на 3-и сутки от момента развития ВАП; повышение уровня натрия до верхних границ нормы на 7-ые сутки от момента развития ВАП; тяжесть повреждения по шкале LIS более 0,6 баллов при развитии ВАП; необходимость смены АБТ в более 50 % случаев).

Настоящая работа является одноцентровым проспективным наблюдательным исследованием у 98 пациентов в возрасте от 30 до 91 года с ОНМК, которым проводилась ИВЛ и у которых была диагностирована ВАП, в условиях отделения анестезиологии-реанимации № 5 регионального сосудистого центра КГБУЗ «Краевая клиническая больница» за период с октября 2010 года по сентябрь 2013 года. В исследование были включены пациенты с острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому и геморрагическому типу, доставленные в медицинское учреждение в первые шесть часов от момента заболевания. Критериями исключения являлись: 1) больные с клиникой при поступлении вирусной и/или бактериальной пневмонии; 2) онкобольные; 3) больные, находящиеся в терминальном состоянии; 5) беременные женщины независимо от срока беременности; 6) сопутствующая патология любого генеза в стадии суб- и декомпенсации; 7) ВИЧ-инфекция. Критерии исключения были установлены, исходя из их прямого влияния на первичное состояние легких, клинические и лабораторные маркеры воспаления.

Всем больным при поступлении проводили стандартное комплексное

обследование, включающее оценку общего состояния и неврологического статуса, а также ЭКГ; ЭХО КГ; развернутый анализ крови, общий анализ мочи, группа крови и резус фактор, биохимические показатели крови, содержание глюкозы в периферической крови, международное нормализованное отношение, активированного частичного тромбопластинового времени; определение уровня СРБ и ПКТ, определенного полуколичественным методом В·R·А·Н·М·S PCT-Q; дуплексное сканирование экстракраниальных отделов брахиоцефальных сосудов; дуплексное транскраниальное сканирование; рентгенологическое исследование легких; компьютерная томография легких.

Диагностика ВАП основывалась на клинических, рентгенологических и лабораторных критериях: появление на рентгенограмме «свежих» очагово-инфильтративных изменений в легких; наличие двух из следующих признаков – температура более 38,3 °С; бронхиальная гиперсекреция; снижение $PaO_2/FiO_2 < 240$ мм рт. ст.; наличие двух из ниже приведенных признаков – тахипноэ, локально выслушиваемая крепитация, влажные хрипы, бронхиальное дыхание; лейкопения (менее $4,0 \times 10^9/л$) или лейкоцитоз $12,0 \times 10^9/л$, палочкоядерный сдвиг более 10 %; гнойная мокрота/бронхиальный секрет [51; 181].

Согласно задачам исследования изучались *следующие направления*: 1) факторы риска, микробный пейзаж и эффективность антибактериальной терапии при ранней и поздней ВАП – 98 пациентов; 2) сравнение параметров биомеханики дыхания и газообмена, динамики СРБ и ПКТ при развитии ранней и поздней ВАП – 98 пациентов; 3) влияние метода наложения трахеостомии на факторы риска, сроки развития ВАП и исходы основного заболевания – 43 пациента с поздней ВАП.

В первом направлении и для реализации второго направления исследования больные были разделены на две основные группы: 1 группа – 55 (56,1 %) больных с ранней ВАП (возникающей в первые 5 суток от начала ИВЛ), 2 группа – 43 (43,9 %) больных с поздней ВАП. С целью объективизации тяжести состояния пациентов использовали шкалы: CPIS, LIS, APACHE II, SOFA, GCS, FOUR,

NIHSS, проводили оценку выраженности ССВР по количеству имеющихся патологических симптомов (см. приложение А, Б, В, Г, Д, Е, К, Л).

Антибактериальные препараты до развития ВАП не назначались. Методы профилактики развития ВАП включали: контроль давления в манжетке интубационной (трахеостомической) трубки (от 20 до 30 мм рт. ст); возвышенное положение головного конца кровати в пределах 30–40° (по возможности на всем протяжении нахождения больного на ИВЛ в пределах не менее 10°); санация раствором хлоргексидина ротовой полости не менее чем 2 раз в сутки. С целью предупреждения инфицирования дыхательных путей и увлажнения применялись НМЕ увлажнители. Санация ТБД проводилась одноразовыми санационными катетерами, согласно разработанному и внедренному в отделении протоколу санации ТБД, основанному на ряде национальных рекомендаций, имеющих под собой доказательную базу.

Интенсивную терапию пациентов с инсультами и ВАП проводили согласно международным рекомендациям [48; 51; 179; 180; 181; 182; 183]. Всем пациентам, включенным в исследование, проводилась антибактериальная терапия, клиническая эффективность которой оценивалась как адекватная, в случае эрадикации возбудителя, регресса синдрома системной воспалительной реакции и инфильтративных изменений на рентгенограмме, улучшения оксигенирующей функции легких в течение 48–72 часов с момента назначения.

ИВЛ больным проводили респираторами «Vela» (Viasys Heath Care T Bird series, США) и «Hamilton C2» (Hamilton Medical, Швейцария). Рентгенографическое исследование лёгких проводили передвижным рентгенологическим аппаратом «Арман 10Л 6-01». Мультиспиральную компьютерную томографию органов грудной клетки и головного мозга осуществляли на 16-срезовом спиральном томографе General Elektrics Ligs Pit.

Фиксировались сроки перевода на ИВЛ от момента поступления в ОАР, сроки развития ВАП от момента начала ИВЛ. Оценка тяжести состояния пациентов проводили на следующих этапах: I этап – при поступлении больного в ОАР, II этап – при инициации ИВЛ, III этап – при развитии ВАП, IV этап – 3-и

сутки, V этап – 7-е сутки, VI этап – 10-е сутки проведения респираторной поддержки от начала ВАП.

Бактериологические исследования мокроты для выявления микроорганизмов и грибов проводили при выполнении бронхоальвеолярного лаважа на III–VI этапах исследования. Культуральному бактериологическому исследованию подвергнуто 384 пробы промывных вод трахеобронхиального дерева. Выделено и идентифицировано 672 штамма микроорганизмов. Анализ вариантов антибактериальной терапии проводили путем сравнения стартовой «формы» (III–IV этапы) и после получения бактериологического исследования на антибиограмму (V–VI этапы).

Эффективность проводимой терапии оценивали по динамике баллов по шкале CPIS, клинико-лабораторных показателей, изменению оксигенации, динамике уровня СРБ.

На V этапе (седьмые сутки) фиксировалась текущая ситуация у пациента (жив, умер, находится в ОАР или переведен в профильное отделение). Оценивалась летальность в группах, длительность нахождения в ОАР и сроки стационарного лечения, а у выживших больных – исходы лечения по GOS.

Для реализации второго направления исследования проводилась оценка данных параметров ИВЛ и газового анализа крови, в карте наблюдения фиксировались следующие параметры: частота аппаратных дыхательных циклов (F), дыхательный объем (V_t), минутный объем вентиляции (MV), время вдоха (T_i), пиковое давление вдоха (PIP), давление плато (Pplat), положительное давление конца выдоха (PEEP), динамический легочно-торакальный комплайнс (Clt,d), статический легочно-торакальный компланс. Динамическая оценка газообмена осуществлялась путем постоянного мониторинга FiO_2 , SpO_2 и $PetCO_2$ с помощью многофункциональных мониторов (Philips Intelli vue MP 20, Германия) и по данным газового анализа (газоанализатор ABL 700, Radiometer, Дания): парциальное напряжение кислорода в артериальной крови (PaO_2), парциальное напряжение углекислого газа в артериальной крови ($PaCO_2$), респираторный индекс (PaO_2/FiO_2).

Забор крови на анализ газового состава проводился сотрудниками отделения путем пункции периферической вены и лучевой (реже – бедренной) артерии.

На каждом этапе больному до четырех раз в сутки проводился анализ газового состава крови, фиксировались показатели аппаратной вентиляции, данные мониторируемых показателей состояния головного мозга, гемодинамики. В карту исследования пациента заносились среднесуточные значения.

Исследование биомеханики дыхания и газообмена проводилось на следующих этапах: I этап – перевод на ИВЛ, II этап – развитие пневмонии, III этап – 3 сутки при развитии ВАП, IV этап – 7-е сутки, V этап – 10 сутки.

Проводилась оценка уровня СРБ в плазме/сыворотке кинетическим методом на биохимическом анализаторе «Olympus AU400» на всех этапах исследования и определение прокальцитонина, определенного полуколичественным экспресс-методом В·R·А·Н·М·S PCT-Q на следующих этапах: 1 этап – при развитии ВАП, 2 этап – 3 сутки при развитии ВАП.

В третьем направлении обследовано 43 пациента с поздней ВАП в возрасте от 30 до 89 лет ($65,2 \pm 13,9$ года) с ОНМК и вентилятор-ассоциированной пневмонией.

Пациенты были разделены на 2 подгруппы: 3-я подгруппа – больные, которым была наложена перкутанная дилатационная трахеостома – 32 (74,4 %), 4-я подгруппа – больные, которым была наложена классическая трахеостомия – 11 (25,6 %) (см. таблица 6).

В ходе изучения *факторов риска и микробного пейзажа* при развитии ранней и поздней ВАП у пациентов с ОНМК установлено, что поздняя ВАП развивалась в 3,6 раза позднее ($p < 0,001$), чем ранняя (12,1 и 3,4 дня соответственно).

При сравнительной оценке пациентов 1 и 2 групп по интегральным шкалам было установлено, что на первом и втором этапах исследования не было выявлено значимых различий в оценке тяжести по используемым нами интегральным шкалам и числе признаков ССВР. Однако у пациентов 1-й группы на III этапе

исследования уровень неврологического дефицита по шкале CGS был на 25,3 % большим ($p < 0,05$), чем во второй группе; по шкале FOUR – на 35,1 % ($p < 0,05$), NIHSS – на 14,6 % ($p < 0,05$). На этом же этапе исследования средний уровень органной дисфункции по шкале SOFA во 2-й группе был на 25,7 % меньше, чем в первой группе. При этом количество признаков ССВР, в сравнении со II этапом, практически одинаково возрастало в обеих группах в среднем с 1,8–1,9 до 3,0–3,1.

Статистически значимое различие в неврологическом статусе по CGS сохранялось и на IV-м этапе (25,8 %), NIHSS (19,2 %), FOUR (27,1 %), а также проявления органной дисфункции по SOFA – 21,7 % (которые сохранились и на V этапе – 17,7 %, $p < 0,05$). При этом количество признаков ССВР, как в 1-й, так и во 2-й группе, при развитии пневмонии (III этап) в среднем возрастало до 3,0–3,1, что в 1,7–1,6 раза больше ($p < 0,05$), чем на II-м этапе (перевод на ИВЛ).

Оценка степени повреждения легких по шкале LIS позволила выявить ее статистически значимое увеличение с момента постановки диагноза ВАП (III этап), которое сохранялось до V этапа исследования, у пациентов как первой, так и второй группы (в 1,7 раза и 1,9 раза соответственно; таблица 9). При этом только на IV этапе исследования оценка по LIS во второй группе была существенно ниже (на 36,1 %, $p < 0,001$), чем в первой.

Сравнительная оценка пациентов исследуемых групп по шкале CPIS не выявила существенных различий на II–VI этапах исследования, что свидетельствует об их однонаправленных изменениях в обеих группах. Так, например, в 1-й группе при переводе на ИВЛ (II этап) оценка по данной шкале в среднем составляла $2,1 \pm 1,1$ балла; а при развитии пневмонии (III этап) она возрастала в 2,9 раза ($p < 0,01$) в сравнении со II этапом, и это статистически значимое различие сохранялось до V этапа исследования. Тем не менее, в последующем от этапа к этапу исследования (IV–VI этапы), имело место статистически значимое ($p < 0,05$) снижение балльной оценки по шкале CPIS в сравнении с третьим этапом исследования (см. таблицу 9).

При сравнении уровней респираторного индекса обнаружено, что он был статистически значимо меньше ($p < 0,05$) в первой группе в сравнении со 2-й

группой только IV и VI этапов исследования (11,4 % и 12,4 % соответственно).

В ходе исследования *микробиологического материала*, полученного в результате бронхоальвеолярного лаважа в день диагностирования ВАП, у 63 (64,3%) больных был выделен 1 микроорганизм. Количество больных, у которых были выделены микробные ассоциации, составило 35 (35,7 %) больных, из них у 20 (20,4 %) больных было выявлено 2 микроорганизма, у 8 (8,2 %) – 3 возбудителя и у 7 (7,1 %) – 4 микроорганизма.

Результаты бактериологического исследования показали, что спектр возбудителей, вызвавших ВАП, не различался между исследуемыми группами. Однако у пациентов второй группы, в сравнении с 1-й, частота выделения *Staphylococcus epidermidis* была на 17,3 % большей, а *Pseudomonas aeruginosa* – на 15,4 %. Тем не менее, в 1-й группе в 90,9 % случаев ВАП вызывалась одним микроорганизмом и в 9,1 % – двумя микроорганизмами.

Во 2-й группе, в отличие от первой, статистически значимо большую долю составили микробные ассоциации: 2 микроорганизма – 34,9 %, 3 микроорганизма – 18,6 % и четыре – 16,3 %. В то же время при одном микроорганизме в первой группе преобладали *Staphylococcus aureus* и *Klebsiella pneumoniae*, частота выделения которых была больше в 1 группе, чем во 2-й, на 18,5 % и 18,9 % соответственно.

То есть в ходе исследования доказано, что у пациентов с ОНМК факторами риска возникновения ВАП, как ранней, так и поздней, являются возраст 65 лет и старше, локализация зоны инсульта в бассейне внутренней сонной артерии, сопровождающаяся расстройствами сознания. При этом, оценка тяжести состояния (при поступлении и при переводе на ИВЛ) по шкалам CGS, NIHSS, SOFA, APACHE II не позволяет предсказать развитие сроков возникновения ВАП (ранняя или поздняя). В процессе проведения ИВЛ динамическая оценка по шкалам LIS, CPIS, а также количества признаков ССВР позволяют своевременно установить диагноз как ранней, так и поздней ВАП.

Сравнение микробиологических характеристик при ранней и поздней ВАП показало, что для ранней ВАП характерно статистически значимое

превалирование монокультур, по сравнению с поздней ВАП (90,9 % при ранней ВАП и 30,2 % при поздней ВАП), что совпадает с литературными данными, когда доля микстинфекций в общей группе ВАП составляет 40,6 % [89]. Анализ микроорганизмов, вызывающих раннюю и позднюю ВАП, показал, что в группе с ранней ВАП превалировала по сравнению с группой поздней ВАП грамположительная флора, а среди последней лидирующие позиции занимал метициллинорезистентный *Staphylococcus aureus* (MRSA), представленный монокультурой, а также в ассоциации с другими микроорганизмами.

Таким образом, научно обосновано, что спектр возбудителей, вызывающих ВАП, характерен как для ранней, так и поздней ее форм. Однако в микробном пейзаже ранней ВАП в качестве возбудителя пневмонии превалируют монокультуры и грамположительная флора. Для поздней ВАП характерны микробные ассоциации с превалированием грамотрицательных возбудителей.

В ходе *сравнения тяжести состояния* по интегральным шкалам, динамике уровня СРБ и ПКТ, параметров газообмена, механических свойств легких было выявлено, что при поступлении (I этап), несмотря на наличие выраженного неврологического дефицита, во 2 группе его тяжесть имела тенденцию быть наименьшей по сравнению с 1-й группой при оценке по шкалам FOUR, NIHSS (8,3 % и 6,6 % соответственно). В момент начала проведения ИВЛ (II этап) эта тенденция сохранялась, так же отмечено появление разницы по шкале CGS, а в момент развития ВАП (III этап) появлялись статистически значимые различия в уровне неврологического дефицита по шкалам CGS, FOUR и NIHSS между группами, сохраняющиеся и на IV этапе. На V этапе сохранялись статистически значимые различия по шкалам FOUR и NIHSS. Несмотря на наличие тенденции к разному уровню неврологического дефицита, на I-ом и II-ом этапах исследования оценка в обеих группах по шкалам APACHE II и SOFA была практически одинаковой. Но при развитии ВАП (III этап) и на IV-ом этапе различие между группами по шкале APACHE II составляло 9,9 % и 10,0 % соответственно (см. таблицу 12). Статистически значимое различие по шкале SOFA на данных этапах появлялось при развитии ВАП, когда разница составила 18,6 % (1 группа –

7,0 баллов, 2 группа – 5,2 балла).

Установлено, что при поступлении у больных, как с ранней, так и с поздней ВАП, отмечался повышенный уровень СРБ. На 2 этапе исследования уровень СРБ продолжал нарастать на 17,2 % и 26,6 % соответственно. Статистически значимое различие уровня СРБ у больных обеих групп нами было выявлено при развитии ВАП (нарастание практически в 3 раза). Статистически значимое повышение СРБ сохранялось и на последующих этапах исследования, достигая максимальных значений на 3 сутки от момента развития ВАП у больных обеих групп. Несмотря на снижение уровня СРБ на 5 и 6 этапе, его значения оставались повышенными на 149,5 % и 139,4 % в группе больных с ранней ВАП и на 127,7 % и 86,2 % в группе больных с поздней ВАП.

Полуколичественный тест-анализ прокальцитонина при развитии ВАП оставался ниже 0,5 нг/мл в 42,8 % (23 пациента) у больных 1 группы и в 39,5 % (17 пациентов) у больных 2 группы, то есть не достигал пороговой величины, которая могла бы свидетельствовать о развитии бактериального системного процесса. Максимальные значения уровня прокальцитонина – более 10 нг/мл – нами были обнаружены только у 10,9 % (6 пациентов) больных 1 группы и у 9,3 % (4 пациента) у больных 2 группы. На 4 этапе уровень прокальцитонина оставался ниже 0,5 нг/мл у 34,5 % (19 пациентов) в 1 группе и у 32,6 % (14 пациентов) во 2 группе. Диагностически значимое изменение ПКТ (уровень прокальцитонина более 0,5 нг/мл) увеличивалось в 1 группе до 60,5 % с 57,2 % и во 2 группе до 65,5 % с 60,5 %. В то же время нарастание максимальных значений ПКТ более 10 нг/мл нами было отмечено только в группе больных с поздней ВАП – с 9,3 % (4 пациента) до 13,9 % (6 пациентов), а в группе больных с ранней ВАП произошло уменьшение пациентов с уровнем ПКТ более 10 нг/мл с 10,9 % (6 пациентов) до 9,1 % (5 пациентов).

При переводе больных на ИВЛ (II этап) существенных различий в оценке по шкале CPIS между исследуемыми группами не наблюдалось, однако при развитии ВАП (III этап) в обеих группах имело место возрастание балльной оценки в 3 раза ($p < 0,05$); на IV и V этапах величины были практически одинаковыми, а на VI-м

этапе в 1-ой группе балльная оценка была в среднем на 12,5 % меньше, чем во 2-ой группе.

Разница в оценке по шкале LIS хоть и несколько различалась на всех этапах исследования на 9,7 %–26,0 %, но средняя балльная оценка не превышала 0,56–0,62 балла, что свидетельствовало об отсутствии острого повреждения легких.

При оценке *параметров биомеханики дыхания и газообмена* не обнаружено существенных различий в параметрах респираторной поддержки между 1 и 2 группами на всех этапах исследования. Не отмечалось существенного снижения $Cl_{t,d}$ и $Cl_{t,s}$ при возникновении ВАП (II этап) в сравнении с величинами данных показателей в период начала ИВЛ (I этап), а также на III–V этапах исследования.

Поддержание достаточной оксигенации (в среднем PaO_2 более 100 мм рт. ст.) в обеих группах обеспечивалось, при концентрации кислорода во вдыхаемой газовой смеси в пределах 37 %–42 %, и существенно не различалось между подгруппами на всех этапах исследования. При этом разница в PaO_2 между 1 и 2 группами варьировала в пределах 7,4 %–12,5 %.

Как при начале проведения ИВЛ (II этап), так и развитии ВАП (III этап) индекс оксигенации в среднем был ниже 300 мм рт. ст.; при этом возникновение ВАП не приводило к нарастанию расстройств газообмена, что подтверждается уровнями PaO_2/FiO_2 . Однако на IV-м этапе исследования в первой группе величина PaO_2/FiO_2 была в среднем на 10,9 % ниже, чем во второй группе, а на VI-м этапе, наоборот – на 8,9 % выше. На VI-м этапе (10 суток от момента развития ВАП) в первой группе переведены на самостоятельное дыхание 8,5 % (4 случая) пациентов, а во второй группе – 23,8 % (5 наблюдений). К окончанию исследования летальность среди больных первой группы составила – 31,9 % (15), во второй группе – 0,0 %. Во всех случаях причиной летального исхода явилось прогрессирование основного заболевания (инсульт), что подтверждено данными патоморфологического исследования.

В целом, длительность респираторной поддержки в первой группе в среднем оказалась $15,2 \pm 7,1$ суток, а во второй $24,2 \pm 7,6$ суток.

Таким образом, в ходе проведенного исследования установлено, что для больных с ранней ВАП, по сравнению с больными с поздней ВАП, характерна тенденция к более выраженному неврологическому дефициту при поступлении при оценке по шкалам FUEP и NIHSS, которая исчезает к моменту появления ВАП. Так же для больных с ОНМК и ранней ВАП (в сравнении с поздней ВАП) на начало возникновения пневмонии характерна тенденция к большей степени тяжести состояния при оценке по шкале APACHE II.

У больных с ОНМК развитие ранней, так и поздней ВАП сопровождается увеличением практически в три раза балльной оценки по шкале CPIS от исходного уровня, что свидетельствует о ее высокой информативности для диагностики данного осложнения.

Установлено, что при развитии как ранней, так и поздней ВАП у больных с ОНМК характерно нарастание уровня СРБ, что может позволить заподозрить развитие ВАП у данной категории больных. Динамика ПКТ при развитии ВАП не является информативной (отсутствует нарастание у 30–40 % больных).

Однако ранняя ВАП возникала в среднем на 3-и сутки проведения ИВЛ, а поздняя – на 12 сутки. Это свидетельствует о том, что сохранение неврологического дефицита на прежнем уровне является предиктором поздней ВАП.

Полученные в ходе исследования данные по тяжести поражения легких при ВАП по шкале LIS свидетельствуют о том, что как при ранней, так при поздней ВАП у больных с инсультами, которым осуществляется респираторная поддержка в соответствии с концепцией «безопасной» ИВЛ и «нормовентиляцией», не развивается значимого острого повреждения легких. Это собственно и подтверждается при возникновении как ранней, так и поздней ВАП отсутствием значимых изменений легочно-торакального комплайенса, а также PaO_2 при сохранении концентрации кислорода во вдыхаемой газовой смеси практически на том же уровне.

Несмотря на отсутствие при начале респираторной поддержки явных изменений со стороны легких, выявлено, что при переводе на ИВЛ имели место

нарушения газообмена ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ мм рт. ст.). В то же время установлено, что возникновение ВАП не приводило к нарастанию расстройств газообмена, что подтверждается уровнями $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$. Более низкий уровень $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ по наблюдению ряда авторов [246] наблюдается в день начала ИВЛ, что, по их мнению, свидетельствует об исходных проблемах, связанных у данной категории больных с наличием хронических заболеваний легких, с последующим нарастанием и снижением в день развития ВАП.

Таким образом, проведенное исследование позволило определить наиболее эффективные параметры для проведения респираторной поддержки у пациентов с ВАП и ОНМК: $F=11-16$ дых/мин, $V_t=6-8$ мл/кг, $\text{PIP} - 18-23$ см. вод. ст., $\text{PEEP} = -5$ см. вод. ст., $\text{FiO}_2 = 0,35-0,42$ под контролем SpO_2 , PetCO_2 и газового состава крови.

При изучении *сроков развития ВАП и исходов* у пациентов с инсультами в зависимости от *способа* наложения трахеостомы обнаружено, что частота встречаемости факторов риска развития ВАП (зондовое питание в первые сутки, зондовое питание в желудок, парентеральное питание, медикаментозная профилактика стрессовых язв, седация при проведении ИВЛ (до развития ВАП)) между исследуемыми подгруппами существенно не различалась.

Не выявлено различия в сроках перевода на ИВЛ в исследуемых подгруппах. У пациентов 3 подгруппы трахеостома накладывалась в более ранние сроки от момента перевода на ИВЛ (в среднем на 18,2 % ранее), чем в 4-й подгруппе ($4,4 \pm 2,8$ суток и $5,4 \pm 2,7$ суток соответственно). При этом в третьей подгруппе сроки развития ВАП от момента перевода на ИВЛ оказались в 1,6 раза ($p < 0,05$) более поздними в сравнении с четвертой подгруппой, а сроки возникновения ВАП от момента наложения трахеостомы – в 2,8 раза ($8,5 \pm 2,9$ суток и $3,1 \pm 2,9$ суток соответственно).

Длительность ИВЛ у пациентов 3 подгруппы оказалась на 25,1 % меньшей, чем у пациентов 4-й группы, что в определенной степени оказало влияние на снижение (на 20,9 %) длительности нахождения в ОАР между исследуемыми подгруппами ($31,1 \pm 14,9$ суток и $39,3 \pm 25,9$ суток соответственно). В целом,

длительность лечения в 3-й подгруппы была на 23,4 % короче, чем в 4-й подгруппе.

Не было выявлено значимых различий в функциональном исходе, оцененном по ШИГ (таблица 17).

Несмотря на отсутствие статистически значимых различий, в третьей группе на 10 сутки летальный исход имел место в $18,8 \pm 6,9$ % наблюдений, тогда как в 4-й подгруппе летальных исходов было на 17,6 % больше ($36,4 \pm 14,5$ %). В целом летальность в пятой подгруппе оказалась на 4,6 % меньшей, чем в шестой подгруппе ($50,0 \pm 8,8$ % и $54,6 \pm 15,0$ % соответственно).

Таким образом, в ходе исследования доказано, что частота встречаемости факторов риска развития ВАП практически одинакова при сравниваемых нами методиках трахеостомии. Проведенное нами исследование показало, что у пациентов, которым была наложена дилатационная трахеостома (с тенденцией в более ранние сроки) имело место статистически незначимое более позднее развитие ВАП по сравнению с пациентами, которым была выполнена классическая трахеостомия, что согласуется с литературными данными.

Полученные нами тенденции уменьшения длительности ИВЛ, нахождения в ОАР и в условиях стационара, при использовании дилатационной трахеостомии, согласуются с результатами мета-анализа, проведенного J. Griffiths и соавт., включающего 382 больных из 5 исследований, в котором было показано снижение длительности ИВЛ и нахождения в ОАР [256].

Наше исследование не показало различий в функциональном исходе заболевания (ОНМК) при наложении дилатационной трахеостомы по сравнению с классической, была выявлена лишь тенденция к меньшей летальности при выполнении дилатационной трахеостомии.

При оценке *эффективности антибактериальной терапии ранней и поздней ВАП* у пациентов с инсультами установлено, что проводимая нами в начале развития ВАП антибактериальная терапия, основанная на российских и зарубежных рекомендациях [51; 181], в последующем менялась на этиотропную, исходя из результатов бактериологических посевов. При этом нами отмечен

высокий уровень резистентности микробной флоры, вызывающей как раннюю, так и позднюю ВАП к ципрофлоксацину, что совпадает с данными опубликованными рядом авторов [34]. В группе больных с поздними ВАП нами отмечена высокая частота резистентности возбудителей к β -лактамазам расширенного спектра, что совпадает с данными В.А. Руднова и соавт. [69]. Наибольшую активность в отношении возбудителей поздней ВАП сохраняют защищенные цефалоспорины, карбапенемы, что согласуется с литературными данными [11; 34; 48; 61; 90; 132; 182]. При анализе эффективности антибактериальной терапии нами были исследованы динамика по шкале CPIS и динамика СРБ у больных с ранней и поздней ВАП в подгруппах, где проводилась смена стартовой антибактериальной терапии и в подгруппах, где продолжали начальную антибактериальную терапию.

Во всех подгруппах при развитии ВАП динамика СРБ соответствовала описанной нами в главе IV – происходило повышение уровня СРБ на 140–150 %. В группе больных с ранней и поздней ВАП, где начальная антибактериальная терапия потребовала коррекции, на IV этапе нами отмечено дальнейшее нарастание уровня СРБ. В то же время, в группах, где стартовая антибактериальная терапия первоначально не требовала коррекции, на IV этапе было отмечено снижение уровня СРБ по сравнению с 3 этапом. На V и VI этапах в группах, где была проведена коррекция антибактериальной терапии, так же отмечено снижение СРБ.

В ходе оценки результатов лечения пациентов с ОНМК и ВАП определено, что длительность ИВЛ в 1-й группе в среднем составила 16,3 суток, что в 1,7 раза ($p < 0,05$) меньше, чем во 2-ой группе; а длительность нахождения в ОАР и длительность стационарного в 1,9 раза и 2,0 раза соответственно.

Анализ исходов у пациентов с ОНМК и вентилятор-ассоциированной пневмонией показал, что в группе больных с ранней ВАП (1 группа) умерло 38 пациентов, что составило 69,1 %. При этом в первые 3-ое суток от момента развития ВАП умерло 15 больных, а на 10 сутки – 27 больных (49,1 %). В группе больных с поздней ВАП (2 группа) умер 21 больной (48,8 %). На 10 сутки умерло

10 больных, что составило 23,3 %; а ранней – до 3-х суточной летальности в этой группе нами не отмечено.

То есть, полученные нами результаты по эффективности интенсивной терапии, включая АБТ, при ВАП у пациентов с инсультами, и собственно самого ОНМК (летальность при ранней – 68,1 %, при поздней – 48,8 %) не только не противоречит литературным данным, но и даже несколько ниже их. Это косвенно свидетельствует об адекватности проводимой данным пациентам интенсивной терапии.

Следует констатировать, что атрибутивная летальность при ВАП отражает дополнительную летальность в связи с ее развитием в процессе ИВЛ. Трудность вынесения заключения о существовании атрибутивной летальности связана с особенностью реанимационных пациентов – тяжестью заболевания, развитием СПОН, неадекватной терапией. Согласно литературным данным, к факторам, приводящим к нарастанию атрибутивной летальности при ВАП у больных с ОНМК, относят лихорадку, нарушение электролитного баланса и гипоксию. В нашем исследовании, в ходе анализа причин летальности в группах больных с ранней и поздней ВАП, мы также рассмотрели в качестве факторов, влияющих на летальность: размеры очага повреждения головного мозга, степень органной недостаточности при поступлении и на этапах исследования, наличие признаков ССВР, как маркера тяжести воспалительного процесса, а также частоту смены антибактериальной терапии.

Полученные нами данные (размеры очага повреждения головного мозга были на 23,8 % больше у больных с ОНМК в группе умерших с ранней ВАП и на 18,0 % в группе больных с поздней ВАП, по сравнению с выжившими пациентами данных групп) свидетельствуют о том, что при оценке исхода лечения пациентов с ВАП и ОНМК оправдано использовать объем зоны повреждения головного мозга, что, безусловно, сопровождается и более выраженной неврологической симптоматикой.

Проведенный анализ показал, что статистически значимыми (в сравнении с выжившими пациентами) факторами, приводящими к нарастанию атрибутивной

летальности при ВАП у больных с ОНМК являлись: выраженность степени органной недостаточности по шкале SOFA, повышение натрия плазмы крови до верхней границы нормы, увеличение балльной оценки по шкале LIS.

Однако, несмотря на наличие информации в литературе, не информативными в качестве показателей риска нарастания атрибутивной летальности являются – степень выраженности ССВР, температура тела, уровень калия плазмы и индекс оксигенации ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$).

Таким образом, в ходе исследования доказано, что для обеспечения эффективности антибактериальной терапии необходимо учитывать сроки возникновения ВАП (ранняя или поздняя), локальные характеристики антибиотикорезистентности, в том числе высокую распространенность резистентности возбудителей к ципрофлоксацину, β -лактамазам расширенного спектра, высокой степени распространенности MRSA. При развитии поздней ВАП предпочтительным является проведение стартовой деэскалационной АБТ, так же как и при наличии факторов риска MDR возбудителей при ранней ВАП; так же обязательно проводить коррекцию терапии по результатам посевов.

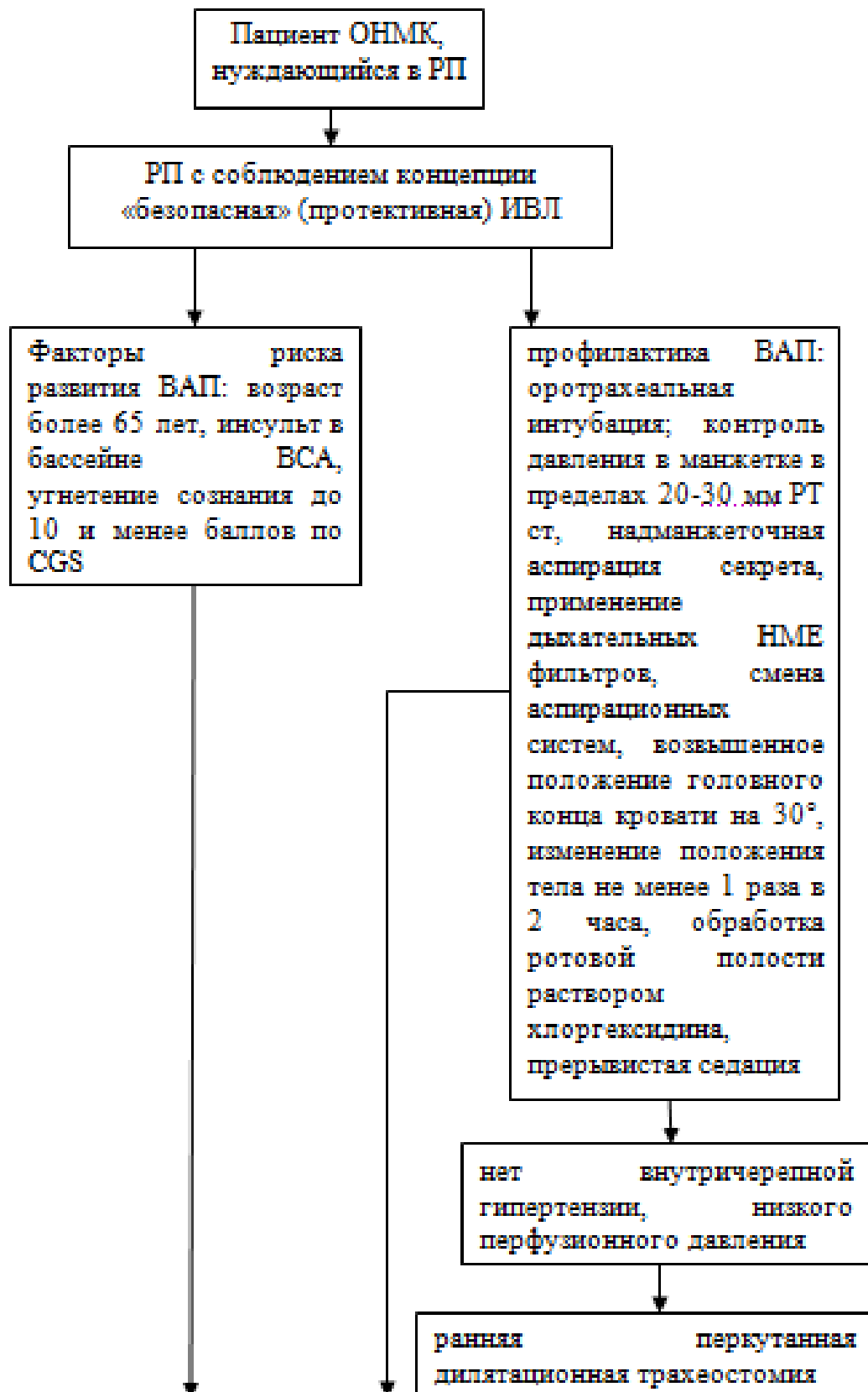
Определено, что одним из основных условий летального исхода у пациентов с инсультом, является обширная зона повреждения головного мозга – более 58 см³.

Доказано, что факторами, повышающими риск атрибутивной летальности у больных с ОНМК при развитии как ранней, так и поздней ВАП, являются: 1) нарастание проявлений органной недостаточности, оцененной по шкале SOFA более 6 баллов, при развитии ВАП; 2) отсутствие уменьшений проявлений органной дисфункции на 3-и сутки от момента развития ВАП; 3) повышение уровня натрия до верхних границ нормы на 7-е сутки от момента развития ВАП; 4) тяжесть повреждения по шкале LIS более 0,6 баллов при развитии ВАП; 5) необходимость смены АБТ в более 50 % случаев.

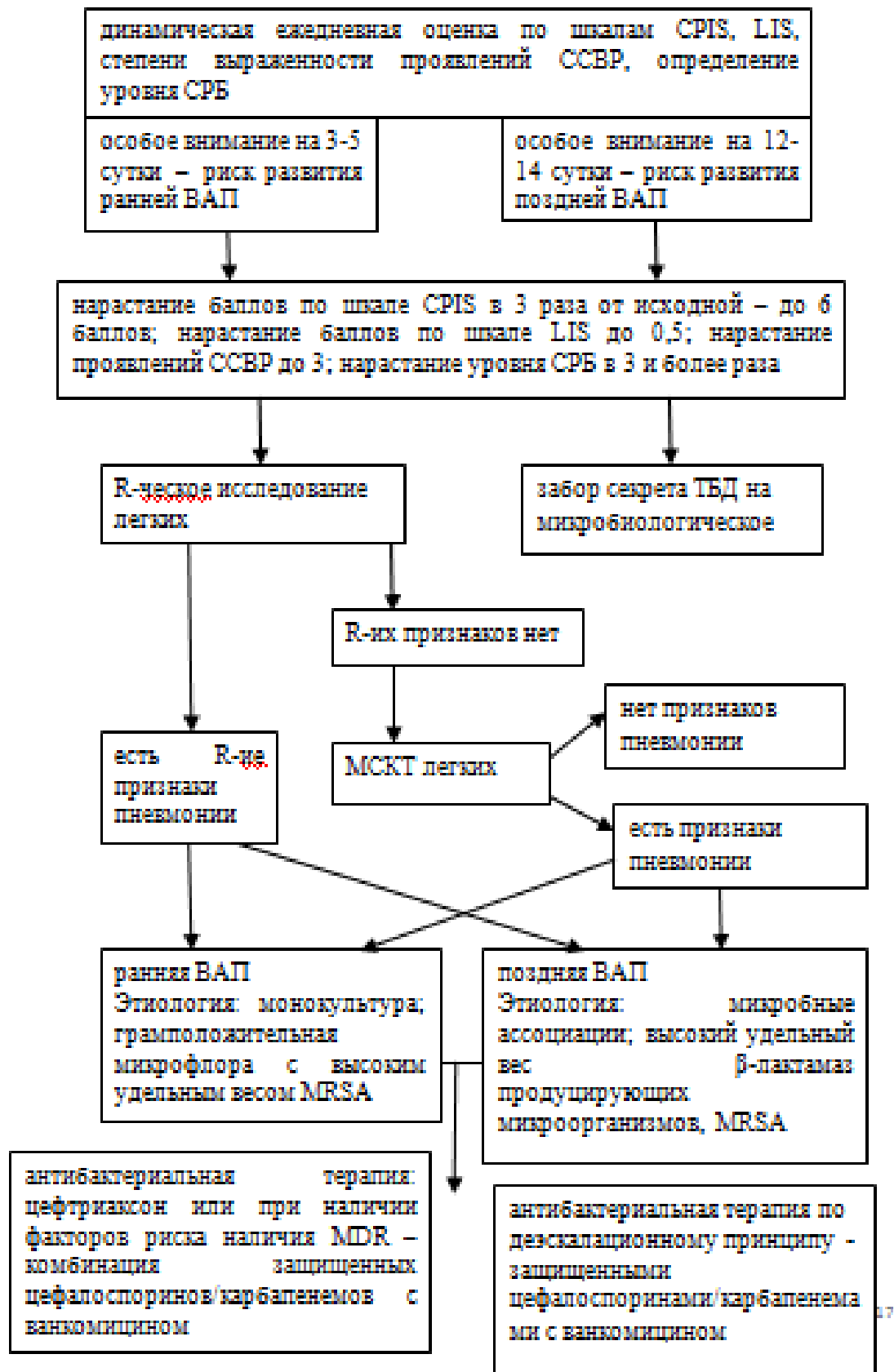
В целом, анализ литературных данных и проведенное исследование позволили разработать и внедрить алгоритм диагностики и интенсивной терапии вентилятор-ассоциированной пневмонии у пациентов с инсультами,

способствующий повышению качества лечения данной категории пациентов (рисунок 3).

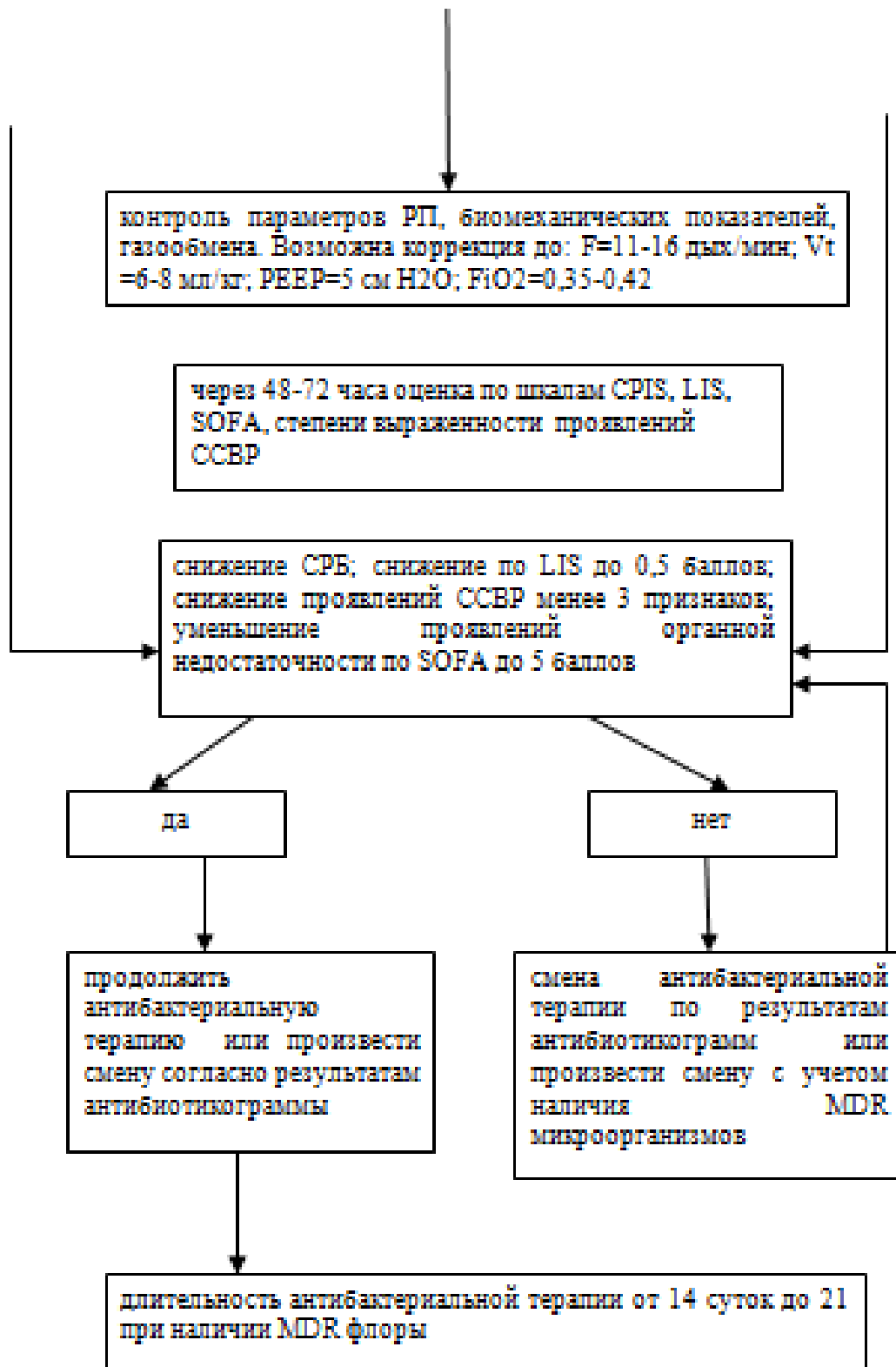
Алгоритм диагностики и интенсивной терапии ВАП у больных с инсультами



Продолжение Рисунка 3 – Алгоритм профилактики и интенсивной терапии ВАП у больных с инсультами



Продолжение Рисунка 3 – Алгоритм профилактики и интенсивной терапии ВАП у больных с инсультами



Оценка риска летального исхода

Окончание Рисунка 3 – Алгоритм профилактики и интенсивной терапии ВАП у больных с инсультами

зона повреждения головного мозга более 58 см²; нарастание проявлений органной недостаточности на 3-и сутки от момента развития ВАП более 6 баллов и проявления ССВР более 3-х признаков; тенденция к нарастанию натрия до верхних границ нормы на 7-ые сутки от момента развития ВАП

Рисунок 3 – Алгоритм профилактики и интенсивной терапии ВАП у больных с инсультами

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ОНМК факторами риска возникновения ВАП, как ранней, так и поздней, являются возраст 65 лет и старше, локализация зоны инсульта в бассейне внутренней сонной артерии, сопровождающаяся расстройствами сознания. Спектр возбудителей, вызывающих ВАП, практически одинаков как для ранней, так и поздней ее форм. Однако в микробном пейзаже ранней ВАП в качестве возбудителя пневмонии превалируют монокультуры и грамположительная флора. Для поздней ВАП характерны микробные ассоциации с превалированием грамотрицательных возбудителей.

2. У пациентов, с более выраженным неврологическим дефицитом при поступлении, ассоциировался больший риск развития ранней ВАП на основе оценки по шкалам FOUR, NIHSS. Для больных с ОНМК и ранней ВАП (в сравнении с поздней ВАП) на начало возникновения пневмонии характерна тенденция к большей степени тяжести состояния при оценке по шкале APACHE II.

3. Выявлено, что, несмотря на отсутствие при начале респираторной поддержки явных изменений со стороны легких, имели место нарушения газообмена ($PaO_2/FiO_2 < 300$ мм рт. ст.). Проведение ИВЛ, с применением концепции «безопасной» ИВЛ, является эффективным методом предупреждения прогрессирования нарушений газообмена и биомеханики дыхания, без ухудшения неврологического статуса больных с ОНМК. Возникновение ВАП как в раннем, так и в позднем периоде, при своевременно начатой терапии не приводит к нарастанию тяжести расстройств газообмена и механических свойств легких и не приводит к развитию острого респираторного дистресс-синдрома. При развитии ВАП у больных с ОНМК характерно повторное нарастание уровня СРБ.

4. У пациентов с ОНМК, находящихся на ИВЛ, частота встречаемости факторов риска развития ВАП не зависит от сроков и методики трахеостомии (перкутанная дилатационная или классическая). Применение у пациентов с ОНМК, находящихся на ИВЛ, методики перкутанной трахеостомии (в сравнении

с классической) обеспечивает тенденцию к меньшей продолжительности ИВЛ, меньшей длительности нахождения в ОАР, в условиях стационара и летальности, но не оказывает влияния на улучшение функционального исхода по ШИГ.

5. Эффективность антибактериальной терапии основывается на сроках возникновения ВАП (ранняя или поздняя), локальных характеристиках антибиотикорезистентности, в том числе высокой распространенности резистентности возбудителей к ципрофлоксацину, β -лактамазам расширенного спектра, высокой степени распространенности MRSA. При развитии поздней ВАП предпочтительным является проведение стартовой деэскалационной АБТ, так же как и при наличии факторов риска MDR возбудителей при ранней ВАП. Снижение уровня СРБ на 3-и сутки от начала антибактериальной терапии свидетельствует об эффективности проводимой антибиотикотерапии.

6. Факторами, повышающими риск летального исхода у больных с ОНМК при развитии как ранней, так и поздней ВАП, помимо наличия обширной зоны повреждения, являются нарастание проявлений органной недостаточности по шкале SOFA; отсутствие уменьшений проявлений органной дисфункции на 3-и сутки от момента развития ВАП; повышение уровня натрия до верхних границ нормы на 7-е сутки от момента развития ВАП; тяжесть повреждения по шкале LIS; и необходимость смены АБТ в более 50 % случаев. При необходимости проведения длительной ИВЛ у пациентов с ОНМК ВАП практически неизбежна, но ее возникновение не влияет на конечный результат лечения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В процессе проведения ИВЛ у пациентов с ОНМК для своевременного установления диагноза как ранней, так и поздней ВАП, необходимо проводить динамическую оценку по шкалам LIS, CPIS, определение СРБ, а также количества признаков ССВР. Увеличение более чем в 2,5 раза балльной оценки по шкале CPIS от исходного уровня свидетельствует о возникновении ВАП.

2. У пациентов с ОНМК наиболее целесообразно осуществлять наложение трахеостомы перкутанным методом.

3. Для обеспечения адекватной респираторной поддержки у пациентов с ВАП и ОНМК целесообразно использовать следующие параметры: $F = 11\text{--}16$ дых/мин; $V_t = 6\text{--}8$ мл/кг; $PIP = 18\text{--}23$ см вод. ст., $PEEP = 5$ см вод. ст., $FiO_2 = 0,35\text{--}0,42$ под контролем SpO_2 , газового состава крови.

4. Программа антибактериальной терапии, как при ранней, так и при поздней ВАП основывается на сроках ее возникновения, локальных характеристиках антибиотикорезистентности, в том числе высокую распространенность резистентности возбудителей к ципрофлоксацину, β -лактамазам расширенного спектра, высокой степени распространенности MRSA. При развитии поздней ВАП предпочтительным является проведение стартовой деэскалационной АБТ, так же как и при наличии факторов риска MDR возбудителей при ранней ВАП. Снижение уровня СРБ на 3-и сутки от момента начала антибактериальной терапии свидетельствует об ее эффективности.

5. Оценку эффективности лечения пациентов с ВАП и ОНМК необходимо проводить не только с учетом объема повреждения мозга, но и факторов риска неблагоприятного исхода. Факторами, повышающими риск атрибутивной летальности у больных с ОНМК при развитии как ранней, так и поздней ВАП являются: 1) нарастание проявлений органной недостаточности, оцененной по шкале SOFA более 6 баллов, при развитии ВАП; 2) отсутствие уменьшений проявлений органной дисфункции на 3-и сутки от момента развития

ВАП; 3) повышение уровня натрия до верхних границ нормы на 7-ые сутки от момента развития ВАП; 4) тяжесть повреждения по шкале LIS более 0,6 баллов при развитии ВАП; 5) необходимость смены АБТ в более 50 % случаев.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АБ	—	антибиотики
АБТ	—	антибактериальная терапия
ВАП	—	вентилятор-ассоциированная пневмония
ВББ	—	вертебробазиллярный бассейн
ВМГ	—	внутримозговая гематома
ВСА	—	внутренняя сонная артерия
ВЧД	—	внутричерепное давление
ГИ	—	геморрагический инсульт
ЖКТ	—	желудочно-кишечный тракт
ЗАС	—	закрытая аспирационная система
ИБС	—	ишемическая болезнь сердца
ИВЛ	—	искусственная вентиляция легких
ИИ	—	ишемический инсульт
КТ	—	компьютерная томография
ЛСМА	—	левая среднемозговая артерия
МРТ	—	магнитно-резонансная терапия
ОАР	—	отделение анестезиологии и реанимации
ОНМК	—	острое нарушение мозгового кровообращения
ОРДС (ARDS)	—	острый респираторный дистресс-синдром
ОРИТ	—	отделение реанимации и интенсивной терапии
ПКТ	—	прокальцитониновый тест
ПСМА	—	правая среднемозговая артерия
PaO_2	—	парциальное давление кислорода в артериальной крови
PaO_2/FiO_2	—	респираторный индекс
РП	—	респираторная поддержка
САД	—	среднее артериальное давление
САК	—	субарахноидальное кровоизлияние

САК	– субарахноидальное кровоизлияние
СКТ	– спиральная компьютерная томография
СКТА	– спиральная компьютерная томография с ангио-программой
см вод. ст	– сантиметры водяного столба
СМА	– средняя мозговая артерия
СРБ	– С-реактивный белок
ССВР	– синдром системной воспалительной реакции
ТЭЛА	– тромбоэмболия легочной артерии
ФП	– фибрилляция предсердий
ХОБЛ	– хроническая обструктивная болезнь легких
ХПН	– хроническая почечная недостаточность
ЦВД	– центральное венозное давление
ЦНС	– центральная нервная система
ЦПД (СРР)	– церебральное перфузионное давление
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ШИГ	– шкала исходов Глазго
ШКГ (CGS)	– шкала ком Глазго
ЭКГ	– электрокардиография
APACHE II	– шкала оценки тяжести состояния больных, поступающих в отделения реанимации и интенсивной терапии
Cl _{t,d}	– динамический легочно-торакальный комплайнс;
CPIS	– клиническая шкала оценки инфицирования легких
F	– частота аппаратных дыхательных циклов;
FiO ₂	– фракция O ₂ во вдыхаемом воздухе;
FOUR	– шкала оценки неврологического дефицита
НН	– активный увлажнитель
НМЕ	– согревающий и увлажняющий бактериальный фильтр
I/E	– отношение времени вдоха ко времени выдоха
LIS	– шкала повреждения легких

M	– среднее значение
MRSA	– метициллин-резистентный стафилококк
MV	– минутный объем вентиляции;
NIHSS	– шкала тяжести инсульта Национального института здравоохранения США
PC	– режим ИВЛ с контролем по давлению
PEEP	– положительное давление конца выдоха.
PIP	– пиковое давление на вдохе
SOFA	– шкала оценки тяжести полиорганной недостаточности у больных с сепсисом
SpO ₂	– сатурация тканей кислородом
Ti	– время вдоха
VC	– режим ИВЛ с контролем по объему
Vt	– дыхательный объем
σ	– стандартное отклонение

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Байгозина, Е. А. Анализ клинических особенностей и исхода вентилятор–ассоциированной пневмонии, связанной с *Pseudomonas aeruginosa*, в отделении реанимации и интенсивной терапии / Е. А. Байгозина, В. И. Совалкин, В. Н. Лукач // Анестезиология и реаниматология. – 2009. – № 1. – С. 62–65.
- 2 Байгозина, Е. А. Анализ клинических особенностей и исхода нозокомиальной пневмонии, вызванной синегнойной палочкой / Е. А. Байгозина // Клиническая медицина. – 2009. – № 6. – С. 57–59.
- 3 Байгозина, Е. А. Клинические особенности вентилятор–ассоциированной пневмонии / Е. А. Байгозина, Е. П. Подгурская, В. И. Совалкин // Сибирский медицинский журнал. – 2007. – № 2. – С. 89–92.
- 4 Байгозина, Е. А. Преморбидный фон у больных с нозокомиальной пневмонией / Е. А. Байгозина // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2009. – № 1. – С. 52–54.
- 5 Байгозина, Е. А. Современные особенности антибактериальной терапии нозокомиальной пневмонии / Е. А. Байгозина, В. И. Совалкин // Терапевтический архив. – 2008. – № 3. – С. 59–62.
- 6 Баишев, С. Н. Трахеостомия у нейрореанимационных больных с поражением головного мозга (прогнозирование сроков и выбор методики) : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.20 / Баишев Сергей Николаевич. – СПб., 2012. – 111 с.
- 7 Белобородова, Н. В. ИВЛ-ассоциированные пневмонии после кардиохирургических операций: диагностика и этиотропная терапия / Н. В. Белобородова, Е. Н. Бачинская // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2005. – № 2. – С. 55–63.
- 8 Виленский, Б. С. Соматические осложнения инсульта: профилактика и лечение / Б. С. Виленский // Неврол. журн. – 2003. – № 3. – С. 4–10.
- 9 Влияние вентиляции лёгких, контролируемой по объёму и по давлению, на результаты лечения больных с геморрагическим инсультом / А. И. Грицан, А. А. Газенкамф, Н. Ю. Довбыш [и др.] // Вестн. анестезиологии и

реаниматологии. – 2012. – № 3. – С. 26–31.

10 Влияние мер инфекционного контроля на распространенность госпитальных инфекций в отделениях нейрохирургической реанимации Екатеринбурга / Д. В. Бельский, В. А. Руднов, Г. В. Черкасов [и др.] // Уральский медицинский журнал – 2012. – № 1. – С. 15–21.

11 Возможности и ограничения антимикробной терапии нозокомиальной пневмонии, вызванной полирезистентными грамположительными возбудителями / Д. Н. Проценко, Е. Б. Гельфанд, Б. З. Белоцерковский [и др.] // Инфекции в хирургии. – 2011. – № 4. – С. 6–13.

12 Голубев, А. М. Патогенез острого респираторного дистресс-синдрома / А. М. Голубев, В. В. Мороз, Д. В. Сундуков // Общая реаниматология. – 2012. – № 4. – С. 13–22.

13 Горбунов, Н. А. Рентгенологические особенности нозокомиальных пневмоний / Н. А. Горбунов, Н. П. Домникова, В. Я. Лаптев // Пульмонология. – 1999. – № 4. – С. 31–35.

14 Горячев, А. С. Основы ИВЛ / А. С. Горячев, И. А. Савин. – М. : Медиздат, 2009. – 156 с.

15 Госпитальная пневмония как осложнение неотложной медицинской помощи / С. С. Петриков, Т. П. Пинчук, Д. Н. Проценко [и др.] // Журнал им. Н. В. Склифосовского. Неотложная медицинская помощь. – 2012. – № 2. – С. 13–16.

16 Грицан, А. И. Графический мониторинг респираторной поддержки / А. И. Грицан, А. П. Колесниченко. – М. : СпецЛит, 2007. – 103 с.

17 Гусев, Е. И. Проблема инсульта в Российской Федерации: время активных совместных действий / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова, Л. В. Стаховская // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2007. – № 8. – С. 4–10.

18 Гусев, Е. И. Эпидемиология инсульта в России / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова, Л. В. Стаховская // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2003. – № 8. – С. 4–9.

19 Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и

интенсивной терапии. Российские национальные рекомендации / под ред. Н. Н. Климко. – М. : Боргес, 2010. – 92 с.

20 Диагностика острого респираторного дистресс-синдрома при нозокомиальной пневмонии / А. Н. Кузовлев, В. В. Мороз, А. М. Голубев [и др.] // Общая реаниматология. – 2009. – № 6. – С. 5–10.

21 Елисеева, Е. П. Вентилятор-ассоциированная пневмония: патогенез, факторы риска, профилактика / Е. П. Елисеева // Клиническая физиология кровообращения. – 2008. – № 4. – С. 56–65.

22 Ершов, В. И. Алгоритм ведения больных в острейшем периоде ишемического инсульта / В. И. Ершов // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2010. – № 4, Вып. 2. – С. 18–20.

23 Ершов, В. И. Прогнозирование экстрацеребральных осложнений и исходов ишемического инсульта / В. И. Ершов // Неврол. вестн. – 2006. – Вып. 1–2. – С. 11–14.

24 Значение цитокиногенеза в развитии вентилятор-ассоциированного повреждения легких / Б. Р. Гельфанд, Д. Н. Проценко, А. И. Ярошецкий [и др.] // Проблемы клинической медицины. – 2008. – № 3. – С. 92–98.

25 ИВЛ-ассоциированная пневмония у детей (факторы риска, этиология, исходы) / И. Г. Хамин, Ф. К. Манеров, Т. И. Борщикова [и др.] // Сибирский Консилиум. – 2004. – № 3. – С. 16–18.

26 Игнатьева, Л. В. Оптимизация функции внешнего дыхания и газообмена у больных с острой черепно-мозговой травмой : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.37 / Игнатьева Лена Васильевна. – М., 2003. – 124 с.

27 Изучение цитокинового статуса при церебральном инсульте / В. Саперов, Е. В. Орешников, Л. М. Карзакова [и др.] // Иммунология. – 2005. – № 3. – С. 161–164.

28 Инсульт-индуцированные нозокомиальные пневмонии в остром периоде геморрагического инсульта: клиничко-патогенетические и возрастные аспекты / Г. С. Джулай, О. А. Погорельцева, Т. А. Слюсарь [и др.] // Успехи геронтологии. – 2012. – № 1. – С. 152–157.

- 29 Кассиль, В. Л. Искусственная вентиляция легких в интенсивной терапии / В. Л. Кассиль. – М. : Медицина, 1987. – 256 с.
- 30 Кассиль, В. Л. Механическая вентиляция легких в интенсивной терапии / В. Л. Кассиль, М. А. Выжигина, Х. Х. Хапий. – М. : МЕДпресс-информ, 2009. – 608 с.
- 31 Климко, Н. Н. Микозы: диагностика и лечение / Н. Н. Климко. – 2-е изд. доп. и перераб. – М. : Ви Джи Групп, 2008. – 70 с.
- 32 Клиническая и функциональная диагностика вентилятор-ассоциированного повреждения легких / Д. Н. Проценко, А. И. Ярошецкий, О. В. Игнатенко [и др.] // Вестник интенсивной терапии. – 2006. – № 1. – С. 31–33.
- 33 Ковальчук, В. В. Инсульт: эпидемиология, факторы риска и организация медицинской помощи / В. В. Ковальчук, А. А. Скоромец // Неврол. журн. – 2006. – № 6. – С. 46–49.
- 34 Козлов, Р. С. Стратегия использования антимикробных препаратов как попытка ренессанса антибиотиков / Р. С. Козлов, А. В. Голуб // Клин. микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2011. – № 4. – С. 322–334.
- 35 Кондратьев, А. Н. Роль срока выполнения трахеостомии у нейрохирургических больных / А. Н. Кондратьев, С. Н. Баишев // Материалы X юбилейной Всерос. науч.-практ. конф. «Поленовские чтения». – СПб., 2011. – С. 425–426.
- 36 Коньков, А. В. Диагностическое и прогностическое значение показателей прокальцитонина, С-реактивного белка и транс-резонансной функциональной топографии в течении внебольничной пневмонии / А. В. Коньков, С. Е. Попович // Научные труды ГИУВ МО РФ. – 2007 – №7. – С. 55–56.
- 37 Коньков, А. В. Диагностическое и прогностическое значение показателей прокальцитонина и С-реактивного белка в течении внебольничной пневмонии / А. В. Коньков, С. Е. Попович // Актуальные вопросы военной медицины и медицинского образования : сб. науч. работ. – Саратов, 2007. – С. 167–169.
- 38 Котлукова, Т. В. Лечение вентиляторассоциированной пневмонии /

Т. В. Котлукова // Фарматека. – 2004. – № 3. – С. 64–73.

39 Крылов, В. В. Диагностика, профилактика и лечение госпитальной пневмонии у больных с внутричерепными кровоизлияниями, находящихся в критическом состоянии / В. В. Крылов, С. В. Царенко, С. С. Петриков // Нейрохирургия. – 2003. – № 4. – С. 45–48.

40 Крылов, В. В. Инфекционные осложнения у больных с внутричерепными кровоизлияниями: диагностика, лечение и профилактика / В. В. Крылов, С. С. Петриков // Consilium medicum. – 2010. – № 4. – С. 68–76.

41 Крылов, В. В. Нейрореанимация. Практическое руководство / В. В. Крылов, С. С. Петрикова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 176 с.

42 Лафуткина, Н. В. Алгоритм ведения больных, перенесших трахеостомию в отделении интенсивной терапии : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.04 / Лафуткина Надежда Васильевна. – М., 2008. – 140 с.

43 Леушин, К. Ю. Профилактика вентилятор-ассоциированной пневмонии у пациентов, находящихся на длительной ИВЛ / К. Ю. Леушин, Р. А. Багишев // Вестн. интенсивной терапии. – 2011. – № 3. – С. 55–58.

44 Мардганиева, Э. А. Диагностика и лечение вентилятор-ассоциированной пневмонии у детей / Э. А. Мардганиева, П. И. Миронов, В. А. Руднов // Анестезиология и реаниматология. – 2006. – № 1. – С. 34–38.

45 Микрофлора нижних дыхательных путей у больных отделения нейрохирургической реанимации / Е. Д. Меньшикова, Е. Б. Лазарева, В. Л. Писарницкая [и др.] // Клиническая анестезиология и реаниматология. – 2006. – № 2. – С. 46–50.

46 Мищенко, Т. С. Лечение ишемического инсульта / Т. С. Мищенко // Медицина неотложных состояний. – 2006. – № 4. – С. 7–15.

47 Неврология : нац. рук. / гл. ред. Е. И. Гусев, А. Н. Коновалов, В. И. Скворцова [и др.]. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 1040 с.

48 Нозокомиальная пневмония в хирургии : метод. рекомендации / Б. Р. Гельфанд, Б. З. Белоцерковский, Д. Н. Проценко [и др.]. – М. : РАСХИ, 2003. – 19 с.

49 Нозокомиальная пневмония у больных в отделении реанимации и интенсивной терапии: диагностика и антимикробная химиотерапия / Б. Р. Гельфанд, Б. З. Белоцерковский, Д. Н. Проценко [и др.] // Consilium medicum. – 2008. – № 3. – С. 40–44.

50 Нозокомиальная пневмония у больных хронической обструктивной болезнью легких / А. Г. Чучалин, С. Е. Авдеев, Г. Е. Баймаканова [и др.] // Пульмонология. – 2010. – № 4. – С. 58–65.

51 Нозокомиальная пневмония у взрослых. Российские национальные рекомендации / С. Н. Авдеев, В. Б. Белобородов, Б. З. Белоцерковский [и др.] / под ред. А. Г. Чучалина, Б. Р. Гельфанда. – М. : Ярославский печатный двор, 2009. – 92 с.

52 Нозокомиальная пневмония у взрослых: национальные рекомендации / А. Л. Левит, А. И. Синопальников, С. В. Сидоренко [и др.] // Пульмонология. – 2009. – № 6. – С. 9–43.

53 Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения : Приказ Минздрава России № 928н от 15.11.2012 г. // Российская газета. Спец. вып. – 2013. – № 90/1. – 25 апр.

54 Особенности нарушения механических свойств легких и газообмена у шахтеров при комах, обусловленных острым ишемическим инсультом / К. В. Лукашев, Ю. А. Чурляев, Е. В. Григорьев [и др.] // Общая реаниматология. – 2011. – № 6. – С. 5–8.

55 Особенности патологии органов дыхания у больных с тяжелыми формами геморрагического инсульта / Е. В. Лебедева, М. А. Пирадов, Т. С. Гулевская [и др.] // Успехи современного естествознания. – 2006. – № 2. – С. 42–43.

56 Парфенов, В. А. Ишемический инсульт / В. А. Парфенов, Д. Р. Хасанова. – М. : МИА, 2012. – 288 с.

57 Патогенез и дифференциальная диагностика острого респираторного дистресс-синдрома, обусловленного прямыми непрямыми этиологическими факторами / А. В. Власенко, А. М. Голубев, В. В. Мороз [и др.] // Общая

реаниматология. – 2011. – №3. – С. 5–13.

58 Пименова, И. В. Возможности методов диагностики пневмоний у реанимационных больных в многопрофильной больнице / И. В. Пименова, В. Я. Лаптев // Достижения современной лучевой диагностики в клинической практике : сб. тез. докл. – Томск, 2006. – С. 142–143.

59 Пименова, И. В. Роль компьютерной томографии в диагностике пневмоний у реанимационных больных / И. В. Пименова, В. Я. Лаптев, Ю. В. Балабанова // Невский радиологический форум : сб. тез. докл. – СПб., 2007. – С. 286–288.

60 Пирадов, М. А. Синдром полиорганной недостаточности при инсульте / М. А. Пирадов, С. А. Румянцева // Тезисы всероссийской научно–практической конференции «Актуальные проблемы современной неврологии, психиатрии и нейрохирургии». – СПб., 2003. – С. 328.

61 Пирадов, М. А. Пневмонии у больных с тяжелым инсультом / М. А. Пирадов, Е. В. Гнедовская, Ю. В. Рябинкина // Русский медицинский журнал – 2008. – № 26. – С. 1718–1721.

62 Пневмония у больных с острым мозговым инсультом / А. А. Агапов, П. Р. Камчатнов, А. В. Чугунов [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии. Инсульт. – 2007. – № 21. – С. 25–29.

63 Побеждающее действие различных режимов. Искусственной вентиляции на функцию лёгких у больных с тяжёлой травмой / Б. Р. Гельфанд, Д. Н. Проценко, А. И. Ярошецкий [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2009. – № 4. – С. 16–21.

64 Предупреждение вентилятор-ассоциированной пневмонии у больных после операций на сердце с искусственным кровообращением / Е. С. Никитин, М. М. Жадин, Е. В. Лобачева [и др.] // Клиническая физиология кровообращения. – 2005. – №2. – С. 46–51.

65 Протокол оценки функции глотания у больных ОНМК [Электронный ресурс] / Национальная ассоциация по борьбе с инсультом Российская ассоциация по спортивной медицине и реабилитации больных и инвалидов. – Режим доступа :

http://www.sportmed.ru/files/protocol_ingestion.pdf.

66 Профилактика нозокомиальных инфекций дыхательных путей / Н. А. Карпун, В. В. Мороз, А. М. Голубев [и др.] // Общая реаниматология. – 2007. – № 3. – С. 100–104.

67 Проценко, Д. Н. Факторы риска развития и неблагоприятного исхода нозокомиальной пневмонии, связанной с ИВЛ, у больных с тяжелой травмой / Д. Н. Проценко, Б. Р. Гельфанд [и др.] // Инфекции и антимикробная терапия. – 2002. – № 5. – С. 143–146.

68 Распространённость госпитальных инфекций в ОРИТ нейрохирургического профиля в стационарах России / Д. В. Бельский, В. А. Руднов, А. А. Белкин [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2011. – № 4. – С. 22–29.

69 Руднов, В. А. Инфекции в ОРИТ России: результаты национального многоцентрового исследования / В. А. Руднов, Д. В. Бельский, А. В. Дехнич // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2011. – № 4. – С. 294–303.

70 Румянцева, С. А. Особенности течения гнойно-воспалительных осложнений при инсульте и их иммунокоррекция циклофероном / С. А. Румянцева, А. А. Шишкина // Вестник интенсивной терапии. – 2005. – № 4. – С. 23–28.

71 Рябов, Г. А. Синдромы критических состояний / Г. А. Рябов. – М. : Медицина, 1994. – 368 с.

72 Седова, О. А. К вопросу о диагностике ишемии головного мозга / О. А. Седова, П. С. Билецкий, Д. Г. Смолко // Поленовские чтения : тез. Всерос. науч.–практ. конф. – СПб., 2009. – С. 233.

73 Седова, О. А. Клинические и радиологические факторы, влияющие на прогрессирование ишемического инсульта (предикторы) / О. А. Седова, В. А. Сорокоумов, К. В. Голиков // Ученые записки СПбГМУ им. академика И.П. Павлова. – 2009. – Т. XVI, №3. – С. 108–109.

74 Сергеев, А. Ю. Грибковые инфекции: пособие для врачей / А. Ю.

Сергеев, Ю. В. Сергеев. – Тверь : Бином–Пресс, 2003. – 440 с.

75 Сергеев, А. Ю. Кандидоз: природа инфекции, механизмы агрессии и защиты, лабораторная диагностика, клиника и лечение / А. Ю. Сергеев, Ю. В. Сергеев. – М. : Триада–Х, 2001. – 472 с.

76 Снижение заболеваемости, смертности и инвалидности от инсультов в Российской Федерации / под ред. В. И. Скворцовой. М. : Литтерра, 2008. – 192 с.

77 Совершенствование интенсивной терапии больных с ишемическим инсультом, осложненным тяжелой формой пневмонии / Е. А. Попова, И. А. Скоробогатова, А. А. Попов [и др.] // Скорая медицинская помощь. – 2012. – № 1. – С. 57–60.

78 Суслина, З. А. Инсульт. Диагностика, лечение, профилактика / З. А. Суслина, М. А. Пирадов. – М. : МЕДпресс–информ, 2009. – 288 с.

79 Тахавцева, Ф. В. Клинико-рентгенологические особенности развития пневмоний у больных с мозговыми инсультами / Ф. В. Тахавцева, М. В. Ценин // Неврол. вестн. – 2010. – № 2. – С. 15–18.

80 Трахеостомия у нейрореанимационных больных / А. Н. Кондратьев, Р. В. Назаров, С. Н. Баишев [и др.] // Тезисы докладов VII окружной научно-практической конференции «Актуальные вопросы анестезиологии и реаниматологии в Ханты-Мансийском автономном округе». – Нижневартовск, 2010. – С. 57–58.

81 Трахеостомия у нейрохирургических больных (показания к операции, методика трахеостомии, уход) : пособие для врачей / М. С. Фокин, А. С. Горячев, И. А. Савин [и др.]. – 2-е изд., доп. – М. : [Б. и.], 2008. – 58 с.

82 Федоровский, Н. М. Достоинства и недостатки назотрахеальной и оротрахеальной интубаций у пострадавших с черепно-мозговой травмой / Н. М. Федоровский, Л. В. Игнатьева // Вестник интенсивной терапии. – 2002. – № 5. – С. 172–175.

83 Фролова, Л. И. Патогенные из рода *Candida* / Л. И. Фролова // Новая аптека. – 2010. – № 4. – С. 24–28.

84 Царенко, С. В. Нейрореаниматология. Интенсивная терапия черепно-

мозговой травмы / С. В. Царенко. – 2-е изд., испр. и доп. – М. : Медицина, 2006. – 352 с.

85 Царенко, С. В. Практический курс ИВЛ / С. В. Царенко. – М. : Медицина, 2007. – 160 с.

86 Чувствительность основных возбудителей вентилятор-ассоциированной пневмонии у детей к антибактериальным препаратам / И. Г. Хамин, Ф. К. Манеров, Т. И. Борщикова [и др.] // Материалы Кузбасской науч.-практ. конф. «Медицинская стратегия в новом веке». – Новосибирск, 2004. – С. 480–484.

87 Эволюция диагностики и лечения острого респираторного дистресс-синдрома на основе новейших медицинских технологий / Ю. В. Марченко, А. В. Власенко, В. В. Мороз [и др.] // Общая реаниматология. – 2012. – № 4. – С. 22–30.

88 Экстрацеребральная патология и синдром полиорганной недостаточности при тяжелых формах инсульта / М. А. Пирадов, Т. С. Гулевская, Е. В. Гнедовская [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2006. – № 23. – С. 1645–1648.

89 Эпидемиологические аспекты пневмоний, сопровождающихся острой дыхательной недостаточностью, у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии / К. В. Гайдуль, Ю. С. Полушин, К. Н. Храпов [и др.] // Вестн. анестезиологии и реаниматологии. – 2011. – № 4. – С. 30–36.

90 Эпидемиологический мониторинг нозокомиальных инфекций. Часть II. Изучение эпидемиологии нозокомиальных инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии / Б. Р. Гельфанд, Б. З. Белоцерковский, И. А. Милюкова [и др.] // Инфекции в хирургии. – 2013. – № 2. – С. 44–50.

91 Этиологическая нозологическая структура госпитальных инфекций в отделении реанимации хирургического профиля / Б. Р. Гельфанд, Б. З. Белоцерковский, Т. В. Попов [и др.] // Инфекции в хирургии. – 2003. – № 1. – С. 2–11.

92 Этиологическая структура вентилятор-ассоциированной пневмонии у детей / И. Г. Хамин, Ф. К. Манеров, Т. И. Борщикова [и др.] // Материалы

межрегион. науч.-практ. конф. «Здоровый ребенок – здоровая нация». – Кемерово, 2003. – С. 44.

93 Этиология нозокомиальных пневмоний у онкогематологических больных в отделении реанимации и интенсивной терапии / Г. М. Галстян, Г. А. Клясова, С. А. Катрыш [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2011. – № 3. – С. 231–240.

94 Яковлев, С. В. Обоснование антибактериальной терапии нозокомиальных инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами / С. В. Яковлев, М. П. Суворова // Клиническая фармакология и терапия. – 2011. – № 2. – С. 24–34.

95 Яхно, Н. Н. Инсульт как медико-социальная проблема / Н. Н. Яхно, Б. С. Виленский // Русский медицинский журнал. – 2005. – № 12. – С. 807–815.

96 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference / M. M. Levy, M. P. Fink, J. C. Marshall [et al.] // Intensive Care Med. – 2003. – Vol. 29, № 4. – P. 530–538.

97 A comparative analysis of patients with early-onset vs late-onset nosocomial pneumonia in the ICU setting / E. H. Ibrahim, S. Ward, G. Sherman [et al.] // Chest. – 2000. – Vol. 117. – P. 1434–1442.

98 A meta-analysis of prospective trials comparing percutaneous and surgical tracheostomy in critically ill patients / B. D. Freeman, K. Isabella, N. Lin [et al.] // Chest. – 2000. – Vol. 118, № 5. – P. 1412–1418.

99 A prospective, randomized comparison of an in-line heat moisture exchange filter and heated wire humidifiers. Rates of ventilator-associated early-onset (community-acquired) or late-onset (hospital-acquired) pneumonia and incidence of endotracheal tube occlusion / O. C. Kirton, B. De Haven, J. Morgan [et al.] // Chest. – 1997. – Vol. 112. – P. 1055–1059.

100 A randomized clinical trial of intermittent subglottic secretion drainage in patients receiving mechanical ventilation / K. Smulders, H. van der Hoeven, I. Weers-Pothoff [et al.] // Chest. – 2002. – Vol. 121. – P. 858–862.

101 A risk factor analysis of healthcare-associated fungal infections in an

intensive care unit: a retrospective cohort study / S. P. Yang, Y. Y. Chen, H. S. Hsu [et al.] // BMC Infect. Dis. – 2013. – Vol. 13. – P. 10.

102 Accidental catheter removal in critically ill patients: a prospective and observational study / L. Lorente, M. S. Huidobro, M. M. Martín [et al.] // Crit. Care. – 2004. – Vol. 8. – P. 229–233.

103 Accidental removal of endotracheal and nasogastric tubes and intravascular catheters / M. Carrión, D. Ayuso, M. Marcos [et al.] // Crit. Care Med. – 2000. – Vol. 28. – P. 63–66.

104 Accuracy of bedside clinical methods compared with fiberoptic endoscopic examination of swallowing (FEES) in determining the risk of aspiration in acute stroke patients / S. H. Lim, P. K. Lieu, S. Y. Phua [et al.] // Dysphagia. – 2001. – Vol. 16. – P. 1–6.

105 Acute lung injury in patients with subarachnoid hemorrhage: incidence, risk factors, and outcome / J. M. Kahn, E. C. Caldwell, S. Deem [et al.] // Crit. Care Med. – 2006. – Vol. 34, № 1. – P. 196–202.

106 Airway colonisation in long-term mechanically ventilated patients. Effect of semi-recumbent position and continuous subglottic suctioning / E. Girou, A. Buu-Hoi, F. Stephan [et al.] // Intensive Care Med. – 2004. – Vol. 30. – P. 225–233.

107 Alveolar and serum procalcitonin: diagnostic and prognostic value in ventilator-associated pneumonia / F. Duflo, R. Debon, G. Monneret [et al.] // Anesthesiology. – 2002. – Vol. 96, № 1. – P. 74–79.

108 Analysis of lymphocyte subsets in patients with stroke and their influence on infection after stroke / A. Vogelgesang, U. Grunwald, S. Langner [et al.] // Stroke. – 2008. – Vol. 39. – P. 237–241.

109 Analysis of risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill stroke patients / K. Yusuke, J. L. Hargett, R. Lenhardt [et al.] // American Society of Anesthesiologists. – URL : <http://www.asaabstracts.com/strands/asaabstracts/abstract.htm;jsessionid=8D5CB3C417CCF52E43B94C78EB89E58E?year=2008&index=6&absnum=1654>

110 Anand, N. The alphabet soup of pneumonia: CAP, HAP, HCAP, NHAP,

and VAP / N. Anand, M. H. Kollef // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* – 2009. – Vol. 30. – P. 3–9.

111 Antibiotic prophylaxis to reduce respiratory tract infections and mortality in adults receiving intensive care [Electronic resource] / A. Liberati, R. D'Amico, S. Pifferi [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2004. – Vol. 1. – CD000022.

112 Antibiotic therapy for preventing infections in patients with acute stroke [Electronic resource] / W. F. Westendorp, J. D. Vermeij, F. Vermeij [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2012. – Vol. 1. – CD008530.

113 Aspiration in patients with acute stroke / S. K. Daniels, K. Brailey, D. H. Priestly [et al.] // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* – 1998. – Vol. 79. – P. 14–19.

114 Association of noninvasive ventilation with nosocomial infections and survival in critically ill patients / E. Girou, F. Schortgen, C. Delclaux [et al.] // *JAMA.* – 2000. – Vol. 284. – P. 2361–2367.

115 Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis / M. Agrafiotis, I. I. Siempos, T. K. Ntaidou [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2011. – Vol. 15. – P. 1154–1163.

116 Bacterial colonization patterns in mechanically ventilated patients with traumatic and medical head injury. Incidence, risk factors, and association with ventilator-associated pneumonia / S. Ewig, A. Torres, M. El-Ebiary [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1999. – Vol. 159. – P. 188–198.

117 Bacterial filters in respiratory circuits: an unnecessary cost? / L. Lorente, M. Lecuona, J. Málaga [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 31. – P. 2126–2130.

118 Becker, K. Intensive care unit management of the stroke patient / K. Becker // *Neurol. Clin.* – 2000. – Vol. 18. – P. 439–454.

119 Blood cultures have limited value in predicting severity of illness and as a diagnostic tool in ventilator-associated pneumonia / C. M. Luna, A. Videla, J. Mattera [et al.] // *Chest.* – 1999. – Vol. 116. – P. 1075–1084.

120 Bo, H. Influence of the subglottic secretion drainage on the morbidity of ventilator associated pneumonia in mechanically ventilated patients / H. Bo, L. He, J. Qu // *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* – 2000. – Vol. 23. – P. 472–474.

121 Bonten, M. J. Risk factors for ventilator-associated pneumonia: from epidemiology to patient management / J. M. Bonten, M. H. Kollef, J. B. Hall // Clin. Infect. Dis. – 2004. – Vol. 38, № 8. – P.1141–1149.

122 Bouadma, L. Ventilator-associated pneumonia and its prevention / L. Bouadma, M. Wolff, J. C. Lucet // Curr. Opin. Infect. Dis. – 2012. – Vol. 25. – P. 395–404.

123 Boysen, G. Stroke severity determines body temperature in acute stroke / G. Boysen, H. Christensen // Stroke. – 2001. – Vol. 32. – P. 413–417.

124 Burns, K. E. A meta-analysis of noninvasive weaning to facilitate liberation from mechanical ventilation / K. E. Burns, N. K. Adhikari, M. O. Meade // Can. J. Anaesth. – 2006. – Vol. 53. – P. 305–315.

125 Causes and predictors of non-response to treatment of the ICU-acquired pneumonia / M. Ioanas, M. Ferrer, M. Cavalcanti [et al.] // Crit. Care Med. – 2004. – Vol. 32. – P. 938–945.

126 Cause-specific mortality after first cerebral infarction: a population-based study / S. Vernino, R. D. Brown, J. J. Sejvar [et al.] // Stroke. – 2003. – Vol. 34. – P. 1828–1832.

127 Cellular immunodepression preceding infectious complications after acute ischemic stroke in humans / K. G. Haeusler, W. U. Schmidt, F. Fohring [et al.] // Cerebrovasc. Dis. – 2008. – Vol. 25. – P. 50–58.

128 Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study / A. Esteban, A. Anzueto, F. Frutos [et al.] // JAMA. – 2002. – Vol. 287, № 3. – P. 345–355.

129 Cheng, E. Dilatational versus standard tracheostomy: a meta-analysis / E. Cheng, W. E. Fee // Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. – 2000. – Vol. 109, № 9. – P. 803–807.

130 Christ-Crain, M. Clinical review: the role of biomarkers in the diagnosis and management of community-acquired pneumonia / M. Christ-Crain, S. M. Opal // Crit. Care. – 2010. – Vol. 14. – P. 203.

131 Clinical consequences of infection in patients with acute stroke: is it prime

time for further antibiotic trials? / M. Vargas, J. P. Horcajada, V. Obach [et al.] // *Stroke*. – 2006. – Vol. 37. – P. 461–465.

132 Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic therapy / M. Iregui, S. Ward, G. Sherman [et al.] // *Chest*. – 2002. – Vol. 122. – P. 262–268.

133 Clinical practice guidelines for hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in adults / C. Rotstein, G. Evans, A. Born [et al.] // *Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol.* – 2008. – Vol.19. – P. 19–53.

134 Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial / J. Chastre, M. Wolff, J. Y. Fagon [et al.] // *JAMA*. – 2003. – Vol. 290. – P. 2588–2598.

135 Complications during the rehabilitation period in Thai patients with stroke: a multicenter prospective study / V. Kuptniratsaikul, A. Kovindha, S. Suethanapornkul [et al.] // *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* – 2009. – Vol. 88. – P. 92–99.

136 Complications following acute ischemic stroke / C. Weimar, M. P. Roth, G. Zillesen [et al.] // *Eur. Neurol.* – 2002. – Vol. 48. – P. 133–140.

137 Complications in stroke patients: a study carried out at the Rehabilitation Medicine Service, Changi General Hospital / V. S. Doshi, J. H. Say, S. H. Young [et al.] // *Singapore Med. J.* – 2003. – Vol. 44. – P. 643–652.

138 Contribution of chronic diseases to disability in elderly people in countries with low and middle incomes: a 10/66 Dementia Research Group population-based survey / R. M. Sousa, C. P. Ferri, D. Acosta [et al.] // *Lancet*. – 2009. – Vol. 374. – P. 1821–1830.

139 Cortisol axis abnormalities early after stroke - relationships to cytokines and leptin / A. Johansson, B. Ahren, B. Nasman [et al.] // *J. Intern. Med.* – 2000. – Vol. 247. – P. 179–187.

140 Cost and outcome of mechanical ventilation for life-threatening stroke / S. A. Mayer, D. Copeland, G. L. Bernardini [et al.] // *Stroke*. – 2000. – Vol. 31. – P. 2346–2353.

141 C-reactive protein as a marker of ventilator-associated pneumonia

resolution: a pilot study / P. Póvoa, L. Coelho, E. Almeida [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2005. – Vol. 25, № 5. – P. 804–812.

142 C-reactive protein correlates with bacterial load and appropriate antibiotic therapy in suspected ventilator-associated pneumonia / T. Lisboa, R. Seligman, E. Diaz [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2008. – Vol. 36, № 1. – P. 166–171.

143 Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation / J. P. Kress, A. S. Pohlman, M. F. O'Connor [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 342. – P. 1471–1477.

144 Defining, treating and preventing hospital-acquired pneumonia: European perspective / A. Torres, S. Ewig, H. Lode [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2009. – Vol. 35. – P. 9–29.

145 Delaney, A. Percutaneous dilatational tracheostomy versus surgical tracheostomy in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis / A. Delaney, S. M. Bagshaw, M. Nalos // *Crit. Care.* – 2006. – Vol. 10, № 2. – P. R55.

146 Derivation and validation of a clinical system for predicting pneumonia in acute stroke / N. R. Chumbler, L. S. Williams, C. K. Wells [et al.] // *Neuroepidemiology.* – 2010. – Vol. 34. – P. 193–199.

147 Detection of ventilator associated pneumonia, using clinical pulmonary infection score (CPIS) in critically ill neurological patients / Y. Harde, S. Manimala Rao, J. Sahoo [et al.] // *J. Anesthesiol. Clin. Sci.* – 2013. – Vol. 2. – P. 1–4.

148 Development of a clinical score (a2ds2) to predict pneumonia in acute ischemic stroke / S. Hoffmann, U. Malzahn, H. Harms [et al.] // *Stroke.* – 2012. – Vol. 43, № 10. – P. 2617–2623.

149 Diamant. The Toronto Bedside Swallowing Screening Test (TOR-BSST): development and validation of a dysphagia screening tool for patients with stroke / M. Rosemary, F. Silver, R. Teasell [et al.] // *Stroke.* – 2009. – Vol. 40. – P. 555–561.

150 Ding, R. Pneumonia in stroke patients: a retrospective study / R. Ding, J. A. Logemann // *Dysphagia.* – 2000. – Vol. 15. – P. 51–57.

151 Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock / A. Kumar, D. Roberts, K.

E. Wood [et al.] // Crit. Care Med. – 2006. – Vol. 34. – P. 1589–1596.

152 Dysphagia screening and intensified oral hygiene reduce pneumonia after stroke / R. T. Sørensen, R. S. Rasmussen, K. Overgaard [et al.] // J. Neurosci Nurs. – 2013. – Vol. 45, № 3. – P. 139–146.

153 Dysphagia screening decreases pneumonia in acute stroke patients admitted to the stroke intensive care unit / S. J. Yeh, K. Y. Huang, T. G. Wang [et al.] // J. Neurol. Sci. – 2011. – Vol. 306. – P. 38–41.

154 Early- and late-onset pneumonia: is this still a useful classification? / P. Gastmeier, D. Sohr, Ch. Geffers [et al.] // Antimicrob. Agents Chemother. – 2009. – Vol. 53, № 7. – P. 2714–2718.

155 Early infection and prognosis after acute stroke: the Copenhagen stroke study / L. P. Kammersgaard, H. S. Jorgensen, J. Reith [et al.] // J. Stroke Cerebrovasc. Dis. – 2001. – Vol. 10. – P. 217–221.

156 Early percutaneous tracheotomy versus prolonged intubation of mechanically ventilated patients after cardiac surgery: a randomized trial / J. L. Trouillet, C. E. Luyt, M. Guiguet [et al.] // Ann. Intern. Med. – 2011. – Vol. 154, № 6. – P. 373–383.

157 Early vs late tracheotomy for prevention of pneumonia in mechanically ventilated adult ICU patients: a randomized controlled trial / P. P. Terragni, M. Antonelli, R. Fumagalli [et al.] // JAMA. – 2010. – Vol. 303, № 15. – P. 1483–1489.

158 Effect of continuous lateral rotational therapy on the prevalence of ventilator-associated pneumonia in patients requiring long-term ventilatory care / L. Kirschenbaum, E. Azzi, T. Sfeir [et al.] // Crit. Care Med. – 2002. – Vol. 30. – P. 1983–1986.

159 Effect of early vs late tracheostomy placement on survival in patients receiving mechanical ventilation : the Tracman randomized trial / D. Young, A. D. Harrison, B. H. Cuthbertson [et al.] // JAMA. – 2013. – Vol. 309, № 20. – P. 2121–2129.

160 Effect of gingival and dental plaque antiseptic decontamination on nosocomial infections acquired in the intensive care unit: a double-blind placebo-

controlled multicenter study / F. Fourrier, D. Dubois, P. Pronnier [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2005. – Vol. 33. – P. 1728–1735.

161 Effect of in-hospital medical complications on case fatality post-acute ischemic stroke: Data from the china national stroke registry / P. L. Wang, X. Q. Zhao, Z. H. Yang [et al.] // *Chinese Med. J.* – 2012. – Vol. 125. – P. 2449–2454.

162 Effect of kinetic therapy on pulmonary complications / T. Ahrens, M. Kollef, J. Stewart [et al.] // *Am. J. Crit. Care.* – 2004. – Vol. 13. – P. 376–383.

163 Effect of procalcitonin-guided treatment in patients with infections: a systematic review and meta-analysis / H. Tang, T. Huang, J. Jing [et al.] // *Infection.* – 2009. – Vol. 37, № 6. – P. 497–507.

164 Effect of selective decontamination of the digestive tract on mortality in multiple trauma patients: a multicenter randomized controlled trial / C. P. Stoutenbeek, H. K. van Saene, R. A. Little [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2007. – Vol. 33. – P. 261–270.

165 Effectiveness of 0.12% chlorhexidine gluconate oral rinse in reducing prevalence of nosocomial pneumonia in patients undergoing heart surgery / S. Houston, P. Hougland, J. J. Anderson [et al.] // *Am. J. Crit. Care.* – 2002. – Vol. 11. – P. 567–570.

166 Effects of prophylactic antibiotic therapy with mezlocillin plus sulbactam on the incidence and height of fever after severe acute ischemic stroke: the Mannheim infection in stroke study (MISS) / S. Schwarz, F. Al-Shajlawi, C. Sick [et al.] // *Stroke.* – 2008. – Vol. 39, № 4. – P. 1220–1227.

167 Effects of selective decontamination of digestive tract on mortality and acquisition of resistant bacteria in intensive care: a randomised controlled trial / E. de Jonge, M. J. Schultz, L. Spanjaard [et al.] // *Lancet.* – 2003. – Vol. 362. – P. 1011–1016.

168 Emsley, H. C. Acute ischaemic stroke and infection: Recent and emerging concepts / H. C. Emsley, S. J. Hopkins // *Lancet Neurology.* – 2008. – Vol. 7. – P. 341–353.

169 *Enterobacter sakazakii* in the mouths of stroke patients and its association with aspiration pneumonia / M. A. Gosney, M. V. Martin, A. E. Wright [et al.] // *Eur. J.*

Intern. Med. – 2006. – Vol. 17, № 3. – P. 185–188.

170 Epidemiology and outcomes of health-care-associated pneumonia: results from a large US database of culture-positive pneumonia / M. H. Kollef, A. Shorr, Y. P. Tabak [et al.] // Chest. – 2005. – Vol. 128. – P. 3854–3862.

171 Epidemiology of hospital-acquired infections in an adult intensive care unit: results of a prospective cohort study / A. Simonetti, E. Ottaiano, M. V. Diana [et al.] // Ann. Ig. – 2013. – Vol. 25, № 4. – P. 281–289.

172 Escalating levels of access to in-hospital care and stroke mortality / G. Saposnik, J. Fang, M. O'Donnell [et al.] // Stroke. – 2008. – Vol. 39. – P. 2522–2530.

173 Estimating the attributable mortality of ventilator-associated pneumonia from randomized prevention studies / W. G. Melsen, M. M. Rovers, M. Koeman [et al.] // Crit. Care Med. – 2011. – Vol. 39. – P. 2736–2742.

174 Evaluating the evidence for the implementation of C-reactive protein measurement in adult patients with suspected lower respiratory tract infection in primary care: a systematic review / M. F. Engel, F. P. Paling, A. I. Hoepelman [et al.] // Fam. Pract. – 2012. – Vol. 29, № 4. – P. 383–393.

175 Evidence-based clinical practice guideline for the prevention of ventilator-associated pneumonia / P. Dodek, S. Keenan, D. Cook [et al.] // Ann. Intern. Med. – 2004. – Vol. 141. – P. 305–313.

176 Finley Caulfield, A. Management of acute ischemic stroke / A. Finley Caulfield, A. C. Wijman // Neurol. Clin. – 2008. – Vol. 26. – P. 345–371.

177 Frequency and determinants of pneumonia and urinary tract infection during stroke hospitalization / B. Ovbiagele, N. K. Hills, J. L. Saver [et al.] // J. Stroke Cerebrovasc. Dis. – 2006. – Vol. 15. – P. 209–213.

178 Gosney, M. The role of selective decontamination of the digestive tract in acute stroke / M. Gosney, M. V. Martin, A. E. Wright // Age Ageing. – 2006. – Vol. 35, № 1. – P. 42–47.

179 Guidelines for prevention of health-care-associated pneumonia, 2003 / Centers for Disease Control and Prevention (CDC) // MMRW. – 2004. – Vol. 53. – P. 1–36.

180 Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists / H. P. Adams, G. del Zoppo, M. J. Alberts [et al.] // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115, № 20. – P. e478–e534.

181 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association / E. C. Jauch, J. L. Saver, H. P. Adams [et al.] // *Stroke*. – 2013. – Vol. 44, № 3. – P. 870–947.

182 Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia / American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2005. – Vol. 171. – P. 388–416.

183 Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia in the UK: report of the working party on hospital-acquired pneumonia of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy / R. G. Masterton, A. Galloway, G. French [et al.] // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2008. – Vol. 62. – P. 5–34.

184 Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group / J. Broderick, S. Connolly, E. Feldmann [et al.] // *Stroke*. – 2007. – Vol. 38, № 6. – P. 2001–2023.

185 Higgins, K. M. Meta-analysis comparison of open versus percutaneous tracheostomy / K. M. Higgins, X. Punthakee // *Laryngoscope*. – 2007. – Vol. 117, № 3. – P. 447–454.

186 High prevalence of multidrug-resistant non fermenters in hospital-acquired pneumonia in Asia / D. R. Chung, J. H. Song, S. H. Kim [et al.] // *Am. J. Respir. Crit.*

Care Med. – 2011. – Vol.184. – P.1409–1417.

187 Impact of medical complications on outcome after subarachnoid hemorrhage / K. E. Wartenberg, J. M. Schmidt, J. Claassen [et al.] // Crit. Care Med. – 2006. – Vol. 34, № 3. – P. 617–623.

188 Impact of neurological and medical complications on 3-month outcomes in acute ischaemic stroke / K. S. Hong, D. W. Kang, J. S. Koo [et al.] // Eur. J. Neurol. – 2008. – Vol. 15. – P. 1324–1331.

189 Implications of endotracheal tube biofilm in ventilator-associated pneumonia response: a state of concept / S. Gil-Perotin, P. Ramirez, V. Marti [et al.] // Crit. Care. – 2012. – Vol. 16, № 3. – P. R93.

190 Incidence and risk factors of medical complications during inpatient stroke rehabilitation / J. W. Hung, T. H. Tsay, H. W. Chang [et al.] // Chang Gung Med. J. – 2005. – Vol. 28. – P. 31–38.

191 Inflammatory cytokines in acute ischemic stroke / A. Tuttolomondo, D. Di Raimondo, R. di Sciacca [et al.] // Curr. Pharmaceutical Des. – 2008. – Vol. 14, № 33. – P. 3574–3589.

192 Influence of combined intravenous and topical antibiotic prophylaxis on the incidence of infections, organ dysfunctions, and mortality in critically ill surgical patients: a prospective, stratified, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial / W. A. Krueger, F. P. Lenhart, G. Neeser [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2002. – Vol. 166. – P. 1029–1037.

193 In-hospital medical complications and long-term mortality after ischemic stroke / H. J. Bae, D. S. Yoon, J. Lee [et al.] // Stroke. – 2005. – Vol. 36. – P. 2441–2445.

194 In-hospital medical complications, length of stay, and mortality among stroke unit patients / A. Ingeman, G. Andersen, H. H. Hundborg [et al.] // Stroke. – 2011. – Vol. 42, № 11. – P. 3214–3218.

195 International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 36 countries, for 2004–2009 / V. D. Rosenthal, H. Bijie, D. G. Maki [et al.] // Am. J. Infect. Control. – 2012. – Vol. 40. – P. 396–407.

196 Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia: a randomized trial / J. Y. Fagon, J. Chastre, M. Wolff [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2000. – Vol. 132. – P. 621–630.

197 Jones, R. N. Microbial etiologies of hospital-acquired bacterial pneumonia and ventilator-associated bacterial pneumonia / R. N. Jones // *Clin. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 51, Suppl. 1. – P. S81–S87.

198 Kinetic bed therapy to prevent nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a systematic review and meta-analysis / A. Delaney, H. Gray, K. B. Laupland [et al.] // *Crit. Care.* – 2006. – Vol. 10. – P. R70.

199 Klompas, M. Ventilator-associated pneumonia: the wrong quality measure for benchmarking / M. Klompas, R. Platt // *Ann. Intern. Med.* – 2007. – Vol. 147. – P. 803–805.

200 Koenig, S. M. Ventilator-associated pneumonia: diagnosis, treatment, and prevention / S. M. Koenig, J. D. Truwit // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2006. – Vol. 19, № 4. – P. 637–657.

201 Kola, A. Efficacy of heat and moisture exchangers in preventing ventilator-associated pneumonia: meta-analysis of randomized controlled trials / A. Kola, T. Eckmanns, P. Gastmeier // *Intensive Care Med.* – 2005. – Vol. 31. – P. 5–11.

202 Kollef, M. H. What is ventilator-associated pneumonia and why is it important? / M. H. Kollef // *Respir. Care.* – 2005. – Vol. 50. – P. 714–724.

203 Kumar, S. Medical complications after stroke / S. Kumar, M. H. Selim, L. R. Caplan // *Lancet Neurology.* – 2010. – Vol. 9. – P. 105–118.

204 Kwan, J. Infection after acute stroke is associated with poor short-term outcome / J. Kwan, P. Hand // *Acta Neurol. Scandinavica.* – 2007. – Vol. 115. – P. 331–338.

205 Leker, R. R. Prognostic factors in artificially ventilated stroke patients / R. R. Leker, T. Ben Hur // *J. Neurol. Sci.* – 2000. – Vol. 176. – P. 83.

206 Leukocytosis in the first day of acute ischemic stroke as a prognostic factor of disease progression / R. Kazmierski, P. Guzik, W. Ambrosius [et al.] // *Wiad Lek.* – 2001. – Vol. 54. – P. 143–151.

207 Livermore, D. M. Has the era of untreatable infections arrived? / D. M. Livermore // J. Antimicrob. Chemother. – 2009. – Vol. 64, Suppl. 1. – P. Si29–Si36.

208 Long-term outcome in intensive care unit survivors after mechanical ventilation for intracerebral hemorrhage / A. Roch, P. Michelet, A. C. Jullien [et al.] // Crit. Care Med. – 2003. – Vol. 31. – P. 2651–2656.

209 Luyt, C. E. Value of the clinical pulmonary infection score for the identification and management of ventilator-associated pneumonia / C. E. Luyt, J. Chastre, J. Y. Fagon // Intensive Care Med. – 2004. – Vol. 30. – P. 844–852.

210 Malaria. Fact Sheet № 94 [Electronic resource] // World Health Organization . – URL : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs094/en/index.htm>.

211 Management and outcome of mechanically ventilated neurologic patients / P. Pelosi, N. D. Ferguson, F. Frutos-Vivar [et al.] // Crit. Care Med. – 2011. – Vol. 39, № 6. – P. 1482–1492.

212 Management of ischemic stroke in the hyperacute phase / D. Devos, M. Sevin, S. De Gaalon [et al.] // Panminerva Med. – 2013. – Vol. 55, № 1. – P. 59–78.

213 Mascia, L. Acute lung injury in patients with severe brain injury: a double hit model / L. Mascia // Neurocritical. Care. – 2009. – Vol. 11, № 3. – P. 417–426.

214 McLean, R. Incidence of complications in stroke patients in an acute rehabilitation unit in Singapore / R. McLean // Cerebrovasc. Dis. – 2007. – Vol. 24. – P. 129–132.

215 Mechanical ventilation in patients with acute ischemic stroke: survival and outcome at one year / F. Santoli, B. De Jonghe, J. F. Hayon [et al.] // Intensive Care Med. – 2001. – Vol. 27. – P. 1141–1146.

216 Mechanical ventilation in patients with hemispheric ischemic stroke / J. Berrouschot, A. Rossler, J. Koster [et al.] // Crit. Care Med. – 2000. – Vol. 28. – P. 2956–2961.

217 Medical complications in a comprehensive stroke unit and an early supported discharge service / B. Indredavik, G. Rohweder, E. Naalsund [et al.] // Stroke. – 2008. – Vol. 39. – P. 414–420.

- 218 Meena, A. K. Critical care management of acute stroke / A. K. Meena, A. Suvarna, S. Kaul // *Neurology India*. – 2002. - Vol. 50, Suppl. 1. – P. S37–S49.
- 219 Monitoring after the acute stage of stroke: a prospective study / A. Rocco, M. Pasquini, E. Cecconi [et al.] // *Stroke*. – 2007. – Vol. 38. – P. 1225–1228.
- 220 Niederman, M. S. De-escalation therapy in ventilator-associated pneumonia // M. S. Niederman // *Curr. Opin. Crit. Care*. – 2006. – Vol. 12. – P. 452–457.
- 221 Niederman, M. S. Hospital-acquired pneumonia, health care-associated pneumonia, ventilator-associated pneumonia, and ventilator-associated tracheobronchitis: definitions and challenges in trial design / M. S. Niederman // *Clin. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 51, Suppl. 1. – P. S12–S17.
- 222 NIH Stroke Scale [Electronic resource] / National Institute of Health, National Institute of Neurological Disorders and Stroke. – URL : http://www.ninds.nih.gov/doctors/NIH_Stroke_Scale.pdf.
- 223 NIHSS and acute complications after anterior and posterior circulation strokes / M. Boone, J. M. Chillon, P. Y. Garcia // *Ther. Clin. Risk Manag.* – 2012. – Vol. 8. – P. 87–93.
- 224 Noninvasive ventilation during persistent weaning failure: a randomized controlled trial / M. Ferrer, A. Esquinas, F. Arancibia [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 168. – P. 70–76.
- 225 Noninvasive versus conventional mechanical ventilation. An epidemiologic survey / A. Carlucci, J. C. Richard, M. Wysocki [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 163. – P. 8748–8780.
- 226 Nosocomial pneumonia after acute stroke: implications for neurological intensive care medicine / R. Hilker, C. Poetter, N. Findeisen [et al.] // *Stroke*. – 2003. – Vol. 34. – P. 975–981.
- 227 Novel risk score to predict pneumonia after acute ischemic stroke / R. Ji, H. Shen, Y. Pan [et al.] // *Stroke*. – 2013. – Vol. 44. – P. 1303–1309.
- 228 Opal, S. M. Concept of PIRO as a new conceptual framework to understand sepsis / S. M. Opal // *Pediatr. Crit. Care Med.* – 2005. – Vol. 6, № 3. – P.

55–60.

229 Palazzo, S. J. Biomarkers for ventilator-associated pneumonia: review of the literature / S. J. Palazzo, T. Simpson, L. Schnapp // *Heart Lung*. – 2011. – Vol. 40, № 4. – P. 293–298.

230 Park, D. R. The Microbiology of ventilator-associated pneumonia / D. R. Park // *Respir. Care*. – 2005. – Vol. 50, № 6. – P. 742–763.

231 Percutaneous or surgical tracheostomy: a meta-analysis / P. Dulguerov, C. Gysin, T. V. Perneger [et al.] // *Crit. Care Med*. – 1999. – Vol. 27. – P. 1617–1625.

232 Permissive hypercapnia – role in protective lung ventilatory strategies / J. G. Laffey, D. O'Croinin, P. McLoughlin [et al.] // *Intensive Care Med*. – 2004. – Vol. 30. – P. 347–356.

233 Pneumonia and in-hospital mortality in the context of neurogenic oropharyngeal dysphagia (NOD) in stroke and a new NOD step-wise concept / G. W. Ickenstein, A. Riecker, C. Höhlig [et al.] // *J. Neurol*. – 2010. – Vol. 257, № 9. – P. 1492–1499.

234 Pneumonia and urinary tract infection after acute ischaemic stroke: a tertiary analysis of the gain international trial / S. Aslanyan, C. J. Weir, H. C. Diener [et al.] // *Eur. J. Neurol*. – 2004. – Vol. 11. – P. 49–53.

235 Post-stroke infection: a systematic review and meta-analysis / W. F. Westendorp, P. J. Nederkoorn, J. D. Vermeij [et al.] // *BMC Neurol*. – 2011. – Vol. 11. – P. 110.

236 Póvoa, P. Biomarker-guided antibiotic therapy in adult critically ill patients: a critical review / P. Póvoa, J. I. Salluh // *Ann. Intensive Care*. – 2012. – Vol. 2, № 1. – P. 32.

237 Predictors of pneumonia in acute stroke patients admitted to a neurological intensive care unit / U. Walter, R. Knoblich, V. Steinhagen [et al.] // *J. Neurology*. – 2007. – Vol. 254. – P. 1323–1329.

238 Preventive antibacterial therapy in acute ischemic stroke: a randomized controlled trial / H. Harms, K. Prass, C. Meisel [et al.] // *PLoS One*. – 2008. – Vol. 3, № 5. – P. e2158.

239 Preventive antibiotics in stroke study: rationale and protocol for a randomised trial / P. J. Nederkoorn, W. F. Westendorp, I. J. Hooijenga [et al.] // *Int. J. Stroke*. – 2011. – Vol. 6, № 2. – P. 159–163.

240 Pro-inflammatory cytokine network in peripheral inflammation response to cerebral ischemia / L. Zeng, Y. Wang, J. Liu [et al.] // *Neurosci. Lett.* – 2013. – Vol. 548. – P. 4–9.

241 Protection from brain damage and bacterial infection in murine stroke by the novel caspase-inhibitor Q-VD-OPH / J. S. Braun, K. Prass, U. Dirnagl [et al.] // *Exp. Neurol.* – 2007. – Vol. 206, № 2. – P. 183–191.

242 Rabinstein, A. A. Outcome of survivors of acute stroke who require prolonged ventilatory assistance and tracheostomy / A. A. Rabinstein, E. F. Wijdicks // *Cerebrovasc. Dis.* – 2004. – Vol. 18. – P. 325.

243 Risk factors for chest infection in acute stroke: a prospective cohort study / C. Sellars, L. Bowie, J. Bagg [et al.] // *Stroke*. – 2007. – Vol.38. – P. 2284–2291.

244 Risk factors for ventilator-associated pneumonia in a surgical ICU / A. Kundakci, O. Ozkalayci, P. Zeyneloglu [et al.] // *Crit. Care*. – 2013. – Vol. 17, Suppl. 2. – P. 139.

245 Risk factors, inpatient care, and outcomes of pneumonia after ischemic stroke / O. Finlayson, M. Kapral, R. Hall [et al.] // *Neurology*. – 2011. – Vol. 77. – P. 1338–1345.

246 Roffe, C. Hypoxia and stroke / C. Roffe // *Age and Ageing*. – 2002. – Vol.31, № 2. – P. 10–12.

247 Schultz, M. J. Lung-protective mechanical ventilation with lower tidal volumes in patients not suffering from acute lung injury: a review of clinical studies / M. J. Schultz // *Med. Sci. Monit.* – 2008. – Vol.14, № 2. – P. 22–26.

248 Siempos, I. I. Impact of the administration of probiotics on the incidence of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials / I. I. Siempos, T. K. Ntaidou, M. E. Falagas // *Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 38. – P. 954–962.

249 Standard method for developing stroke registers in low-income and middle

income countries: experiences from a feasibility study of a stepwise approach to stroke surveillance (STEPS Stroke) / T. Truelsen, P. U. Heuschmann, R. Bonita [et al.] // *Lancet Neurol.* – 2007. – Vol. 6. – P. 134–139.

250 Stroke-associated infection is an independent risk factor for poor outcome after acute ischemic stroke: Data from the Netherlands stroke survey / F. H. Vermeij, W. J. Scholte op Reimer, P. de Man [et al.] // *Cerebrovascular Dis.* – 2009. – Vol. 2. – P. 465–471.

251 Stroke-associated pneumonia: major advances and obstacles / Y. Hannawi, B. Hannawi, C. P. Rao [et al.] // *Cerebrovasc. Dis.* – 2013. – Vol. 35, № 5. – P. 430–443.

252 Stroke-related Early Tracheostomy versus Prolonged Orotracheal Intubation in Neurocritical Care Trial (SETPOINT): a randomized pilot trial / J. Bösel, P. Schiller, Y. Hook [et al.] // *Stroke.* – 2013. – Vol. 44. – P. 21–28.

253 Subglottic secretion drainage for preventing ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis / C. Dezfulian, K. Shojania, H. R. Collard [et al.] // *Am. J. Med.* – 2005. – Vol. 118. – P. 11–18.

254 Survival and quality of life outcome after mechanical ventilation in elderly stroke patients / C. Foerch, K. R. Kessler, D. A. Steckel [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2004. – Vol. 75. – P. 988.

255 Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 / R. P. Dellinger, M. M. Levy, J. M. Carlet [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2008. – Vol. 36. – P. 296–327.

256 Systematic review and meta-analysis of studies of the timing of tracheostomy in adult patients undergoing artificial ventilation / J. Griffiths, V. S. Barber, L. Morgan [et al.] // *BMJ.* – 2005. – Vol. 330. – P. 1243–1246.

257 Systemic inflammatory response depends on initial stroke severity but is attenuated by successful thrombolysis / H. J. Audebert, M. M. Rott, T. Eck [et al.] // *Stroke.* – 2004. – Vol. 35. – P. 2128–2133.

258 Temporal trends in the epidemiology of adult respiratory distress syndrome (ARDS) after acute ischemic stroke in the United States / F. Rincon, M. Maltenfort, M.

Vibbert [et al.] // *Cerebrovasc. Dis.* – 2011. – Vol. 31, Suppl. 2. – P. 208.

259 Teramoto, S. Novel preventive and therapeutic strategy for post-stroke pneumonia / S. Teramoto // *Exp. Rev. Neurother.* – 2009. – Vol. 9. – P. 1187–1200.

260 The American-European Consensus Conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination / G. R. Bernard, A. Artigas, K. L. Brigham [et al.] // *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* – 1994. – Vol. 149, (3 part 1). – P. 818–824.

261 The clinical pulmonary infection score poorly predicts pneumonia in patients with burns / T. N. Pham, M. J. Neff, J. M. Simmons [et al.] // *J. Burn Care Res.* – 2007. – Vol. 28. – P. 76–79.

262 The effect of pneumonia on mortality among patients hospitalized for acute stroke / I. L. Katzan, R. D. Cebul, S. H. Husak [et al.] // *Neurology.* – 2003. – Vol. 60. – P. 620–625.

263 The epidemiology of ventilator-associated pneumonia in a network of community hospitals: a prospective multicenter study / L. M. Suk, V. Walker, L. F. Chen [et al.] // *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* – 2013. – Vol. 34, № 7. – P. 657–662.

264 The futility of the clinical pulmonary infection score in trauma patients / M. A. Croce, J. M. Swanson, L. J. Magnotti [et al.] // *J. Trauma.* – 2006. – Vol. 60. – P. 523–527.

265 The pneumonia score: a simple grading scale for prediction of pneumonia after acute stroke / H. M. Kwon, S. W. Jeong, S. H. Lee [et al.] // *Am. J. Infection Control.* – 2006. – Vol. 34. – P. 64–68.

266 The predictors of early infection after an acute ischaemic stroke / B. B. Hamidon, A. A. Raymond, M. I. Norlinah [et al.] // *Singapore Med. J.* – 2003. – Vol. 44. – P. 344–346.

267 The timing of tracheotomy in critically ill patients undergoing mechanical ventilation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / F. Wang, Y. Wu, L. Bo [et al.] // *Chest.* – 2011. – Vol. 140, № 6. – P. 1456–1465.

268 Tracheostomy does not improve the outcome of patients requiring prolonged mechanical ventilation: a propensity analysis / C. Clec'h, C. Alberti, F.

Vincent [et al.] // Crit. Care Med. – 2007. – Vol. 35, № 1. – P.132–138.

269 Using local microbiologic data to develop institution-specific guidelines for the treatment of hospital-acquired pneumonia / J. R. Beardsley, J. C. Williamson, J. W. Johnson [et al.] // Chest. – 2006. – Vol. 130, № 3. – P. 787–793.

270 Utility of dysphagia screening results in predicting poststroke pneumonia / K. Lakshminarayan, A. W. Tsai, X. Tong [et al.] // Stroke. – 2010. – Vol. 41. – P. 2849–2854.

271 Validation of the American Thoracic Society–Infectious Diseases Society of America guidelines for hospital-acquired pneumonia in the intensive care unit / M. Ferrer, A. Liapikou, M. Valencia [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2010. – Vol. 50. – P. 945–952.

272 Ventilator-associated pneumonia and ICU mortality in severe ARDS patients ventilated according to a lung-protective strategy / J. M. Forel, F. Voillet, D. Pulina [et al.] // Crit. Care. – 2012. – Vol.16. – P. R65.

273 Ventilator-associated pneumonia in a tertiary care ICU: analysis of risk factors for acquisition and mortality / D. Myny, P. Depuydt, F. Colardyn [et al.] // Acta Clin. Belg. – 2005. – Vol. 60. – P. 114–121.

274 Ventilator-associated pneumonia in critically ill stroke patients: frequency, risk factors, and outcomes / Y. Kasuya, J. L. Hargett, R. Lenhardt [et al.] // J. Crit. Care. – 2011. – Vol. 26, № 3. – P. 273–279.

275 Ventilator-associated pneumonia using a heated humidifier or a heat and moisture exchanger–randomized controlled trial [ISRCTN88724583] / L. Lorente, M. Lecuona, A. Jiménez [et al.] // Crit. Care. – 2006. – Vol. 10. – P. R116.

276 Ventilatory strategies for patients with acute brain injury / N. Young, J. K. J. Rhodes, L. Mascia [et al.] // Curr. Opin. Crit. Care. – 2010. – Vol. 16, № 1. – P. 45–52.

277 Very early mobilisation and complications in the first 3 months after stroke: further results from phase II of A Very Early Rehabilitation Trial (AVERT) / D. Sorbello, H. M. Dewey, L. Churilov [et al.] // Cerebrovasc. Dis. – 2009. – Vol. 28. – P. 378–383.

278 Vincent, J. L. Diagnosis, management and prevention of ventilator-associated pneumonia / J. L. Vincent, D. de Souza Barros, S. Cianferoni // *Drugs*. – 2010. – Vol. 70, № 15. – P. 1927–1944.

279 Wain, J. C. Postintubation tracheal stenosis / J. C. Wain // *Chest Surg. Clin. N. Am.* – 2003. – Vol. 13. – P. 231–246.

280 Wijdicks, E. F. Causes and outcome of mechanical ventilation in patients with hemispheric ischemic stroke / E. F. Wijdicks, J. P. Scott // *Mayo Clin. Proc.* – 1997. – Vol. 72. – P. 210.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1	Рисунок 1 – Динамика прокальцитонина у больных с ранней ВАП....	С. 58
2	Рисунок 2 – Динамика прокальцитонина у больных с поздней ВАП...	С. 59
3	Рисунок 3 – Алгоритм профилактики и интенсивной терапии ВАП у больных с инсультами.....	С. 109
4	Таблица 1 – Характеристика обследуемых пациентов с инсультом, ранними и поздними ВАП, $M \pm \sigma$	С. 36
5	Таблица 2 – Варианты инсульта у обследованных пациентов, $n = 98$..	С. 36
6	Таблица 3 – Типы инсульта у обследованных пациентов, $n = 98$	С. 37
7	Таблица 4 – Варианты сопутствующих заболеваний у обследованных пациентов, $n = 98$	С. 37
8	Таблица 5 – Характеристика обследуемых пациентов с инсультом, с дилатационными и классическими трахеостомиями, $M \pm \sigma$	С. 40
9	Таблица 6 – Сроки перевода на ИВЛ и сроки развития ВАП у обследованных пациентов, $M \pm \sigma$	С. 44
10	Таблица 7 – Характеристика обследуемых больных по интегральным шкалам, $M \pm \sigma$	С. 45
11	Таблица 8 – Характеристика степени повреждения легких и изменений газообмена при ранней и поздней ВАП, $M \pm \sigma$	С. 46
12	Таблица 9 – Спектр микроорганизмов, вызывающих ВАП.....	С. 48
13	Таблица 10 – Состав выделяемых монокультур и микробных ассоциаций, выделенных из бронхоальвеолярного лаважа, при ранней и поздней ВАП.....	С. 49
14	Таблица 11 – С-реактивный белок, мг/л $M \pm \sigma$	С. 57
15	Таблица 12 – Характеристика исследуемых больных по шкалам CPIS и LIS, $M \pm \sigma$	С. 60
16	Таблица 13 – Параметры вентиляции, механических свойств легких и газообмена, $M \pm \sigma$	С. 61

17	Таблица 14 – Характеристика тяжести состояния пациентов при поступлении в стационар, $M \pm \sigma$	C. 68
18	Таблица 15 – Факторы риска развития ВАП и частота их встречаемости у пациентов, $M \pm \sigma$	C. 69
19	Таблица 16 – Сравнение исследуемых показателей у пациентов, $M \pm \sigma$	C. 69
20	Таблица 17 – Исходы у исследуемых пациентов, $M \pm \sigma$	C. 70
21	Таблица 18 – Антибактериальная терапия ВАП на 1-3 сутки и на 4-10 сутки.....	C. 73
22	Таблица 19 – Характеристика резистентности микрофлоры, вызывающей ВАП.....	C. 75
23	Таблица 20 – Динамика С-реактивного белка, мг/л, $M \pm \sigma$	C. 77
24	Таблица 21 – Динамика по шкале CPIS, баллы, $M \pm \sigma$	C. 78
25	Таблица 22 – Результаты лечения пациентов с ВАП, $M \pm \sigma$	C. 79
26	Таблица 23 – Результаты исходов у пациентов с ВАП, $M \pm \sigma$	C. 79
27	Таблица 24 – Степень выраженности органной недостаточности по шкале SOFA, $M \pm \sigma$	C. 81
28	Таблица 25 – Степень выраженности ССВР, $M \pm \sigma$	C. 82
29	Таблица 26 – Динамика температуры, $M \pm \sigma$	C. 82
30	Таблица 27 – Динамика уровня калия, ммоль/л, $M \pm \sigma$	C. 83
31	Таблица 28 – Динамика уровня натрия, ммоль/л, $M \pm \sigma$	C. 83
32	Таблица 29 – Динамика индекса оксигенации, PaO_2/FiO_2 , мм рт.ст., $M \pm \sigma$	C. 84
33	Таблица 30 – Динамика по шкале LIS, баллы, $M \pm \sigma$	C. 85

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Шкала Комы Глазго (Glasgow Coma Score)
(Teasdale G., Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale // Lancet. – 1974. № 2. – P. 81–84.)

Признак	Баллы
1	2
Открывание глаз (E, Eye response)	
Произвольное	4
Как реакция на голос	3
Как реакция на боль	2
Отсутствует	1
Речевая реакция (V, Verbal response)	
Больной ориентирован, быстрый и правильный ответ на заданный вопрос	5
Больной дезориентирован, спутанная речь	4
Словесная окрошка, ответ по смыслу не соответствует вопросу	3
Нечленораздельные звуки в ответ на заданный вопрос	2
Отсутствие речи	1
Двигательная реакция (M, Motor response)	
Выполнение движений по команде	6
Целесообразное движение в ответ на болевое раздражение (отталкивание)	5
Отдёргивание конечности в ответ на болевое раздражение	4
Патологическое сгибание в ответ на болевое раздражение	3
Патологическое разгибание в ответ на болевое раздражение	2
Отсутствие движений	1
Интерпретация полученных результатов	
Сознание ясное	15
Умеренное и глубокое оглушение	10–14
Сопор	9–10
Кома 1	7–8
Кома 2	5–6
Кома 3	3–4

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

ШкалаFOUR (Full Outline of UnResponsiveness)

(Wijdicks E.M., Bamler W.R. Validation of a new coma scale: The FOUR score // Ann Neurol. – 2005. Vol. 58. – P.585–593.)

Показатель	Характеристика
Глазные реакции (E)	Оценивается наилучшая из возможных реакций после как минимум 3 попыток вызвать максимальное пробуждение. Оценка E4 выставляется, если как минимум 3 произвольных акта сохранены. Если глаза закрыты, следует их открыть и исследовать слежение за пальцем или объектом. Слежение с поднятием одного века будет достаточным в случаях отека век или травмы лица. Если слежение по горизонтали отсутствует, необходимо проверить слежение по вертикали. Как альтернатива, 2 мигания по команде должны быть зафиксированы. Это поможет распознать синдром запятого человека (пациент в ясном сознании). Оценка E3 указывает на отсутствие произвольного слежения при открытых глазах. Оценку E2 дают больному, который открывает глаза на громкий звук, но не может следить за предметом. Оценка E1 выставляется, если глаза открываются на болевые стимулы, однако слежение при этом отсутствует. Оценка E0 показывает, что глаза не открываются на боль.
Двигательные реакции (M)	Оценивается наилучший из возможных ответов с рук. Оценка M4 выставляется, если больной демонстрирует любой рукой как минимум 1 из 3 знаков (отлично, кулак, мир). Оценка M3 показывает, что больной коснулся или почти коснулся руки исследователя после болевых стимулов – давление на височно-нижнечелюстной сустав или надбровный нерв (локализация). Оценка M2 выставляется при любом сгибательном движении в верхних конечностях. Это может быть или отдергивание или декортикационная поза. Оценка M1 указывает на разгибательную позу. Оценка M0 присваивается при отсутствии двигательной реакции или миоклоническом эпистатусе.
Стволовые рефлексы (V)	Оценивается наилучший из возможных ответов. Исследуются зрачковые и роговичные рефлексы. Лучше, если роговичные рефлексы будут проверяться с помощью закапывания нескольких капель физиологического раствора на роговицу с расстояния нескольких сантиметров (это предотвращает ее травму при повторных исследованиях). Кашлевой рефлекс на отсасывание из трахеи проверяется в случае отсутствия этих

	двух рефлексов. Оценка В4 показывает сохранность зрачкового и роговичного рефлексов. Оценка В3 выставляется, если один зрачок расширен и не реагирует на свет. Оценка В2 указывает на отсутствие либо зрачкового либо роговичного рефлекса, а В1 – обоих рефлексов, но кашлевой рефлекс (используется отсасывание из трахеи) сохранен. Оценка В0 показывает, что зрачковый, роговичный и кашлевой рефлексы отсутствуют.
Дыхательный паттерн (R)	Регулярный ритм – R4, дыхание Чейн-Стокса – R3, нерегулярный ритм – R2. У интубированных: больной дышит поверх аппарата ИВЛ – R1, наблюдается только дыхание, генерируемое аппаратом ИВЛ – R0. Для идентификации дыхательных движений больного поверх аппарата ИВЛ используется монитор, отображающий дыхательные паттерны. Во время проведения теста не делается никакой подстройки аппарата ИВЛ, и оценка проводится преимущественно при нормальных границах P_aCO_2. Возможно потребуется отсоединение от аппарата ИВЛ на 1-2 минуты, оксигенация при этом не должна прекращаться. Если больной дышит на частоте аппарата ИВЛ, возможно проведение стандартного (кислородно-диффузионного) теста на апноэ.

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Шкала NIHSS

(NIH Stroke Scale [Electronic resource] / National Institute of Health, National Institute of Neurological Disorders and Stroke. – URL :
http://www.ninds.nih.gov/doctors/NIH_Stroke_Scale.pdf.)

1A	Уровень сознания	Не изменено Оглушение Сопор Кома	0 1 2 3
1B	Ответы на вопросы	Правильно отвечает на два вопроса Правильно отвечает на один вопрос Не отвечает	0 1 2
1C	Реакция на команды	Правильно выполняет 2 команды Правильно выполняет 1 команду Не выполняет ни одной команды	0 1 2
2	Парез взгляда	Взгляд нормальный Частичный парез взгляда Полный парез взгляда	0 1 2
3	Поля зрения	Сохранены Частичная гемианопсия Полная гемианопсия Билатеральная гемианопсия	0 1 2 3
4	Парез мимической мускулатуры	Отсутствует Легкий Частичный Полный	0 1 2 3
5	Двигательные функции верхней конечности А.левой Б.Правой	Парежа нет Опускается медленно, за 5 секунд Быстро падает, менее чем за 5	0 1 2

		сек Не может преодолеть силу притяжения Движений в руке нет	3 4
6	Двигательные функции нижней конечности	Пареза нет Опускается медленно, за 5 секунд Быстро падает, менее чем за 5 сек Не может преодолеть силу притяжения Движений в ноге нет	0 1 2 3 4
7	Чувствительность	Не нарушена Гипестезия Анестезия	0 1 2
8	Атаксия	Нет В руке или ноге В руке и ноге	0 1 2
9	Речь	Нормальная Легкая афазия Выраженная афазия Тотальная афазия	0 1 2 3
10	Дизартрия	Нет Умеренная Выраженная	0 1 2
11	Невнимательность	Нет Легкая степень Тяжелая степень	0 1 2

0 – состояние удовлетворительное

3-8 – неврологические нарушения легкой степени

9-12 – неврологические нарушения средней степени

13-15 – тяжелые неврологические нарушения

16-34 – неврологические нарушения крайней степени тяжести

34 – кома

ПРИЛОЖЕНИЕ Г

Шкала SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)

(The SOFA (Sepsis-related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction/failure / Vincent J, Moreno R, Takala J et al. // Int. Care Med. – 1996. – Vol. 22. – P. 707–710.)

Оценка	Показатель	1 балл	2 балла	3 балла	4 балла
Оксигенация	PaO ₂ /FiO ₂ , мм рт. ст.	<400	<300	<200	<100
Сердечно-сосудистая система	Среднее АД, мм рт. ст. или вазопрессоры, мкг/кг/мин	<70	Дофамин < 5 или добутамин	Дофамин 5–15 или норадреналин < 0.1	Дофамин > 15 или норадреналин > 0.1
Коагуляция	Тромбоциты, тыс/мкл	<150	<100	<50	<20
Печень	Билирубин, ммоль/л	20-32	33-101	102-201	>204
Почки	Креатинин, мкмоль/л	100-171	171-299	300-440	>440
ЦНС	Шкала Глазго, баллы	13-14	10-12	6-9	<6

значение для острой почечной недостаточности)									
10. Гематокрит, %	>60		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		<20
11. Лейкоциты, в мм ³	>40		20-39,9	15-199	3-149		1-29		<1
12. Показатель шкалы комы Глазго									
(GCS) Показатель =15 минус									
значение GCS									
A. Суммарный показатель острых									
Физиологических изменений (APS).									
Сумма значений 12 показателей									
Больного									
НС _{O2} сыворотки (в венозной крови, ммоль/л) (Не рекомендуется, Используется при отсутствии газов артериальной крови)	>52	41-51,9		32-40,9	22-31,9		18-21,9	15-17,9	<15
Примечание: FI _{O2} - содержание кислорода во вдыхаемом воздухе; A-aD _{O2} - альвеолярно-артериальное различие парциального напряжения кислорода.									

B. Возрастной показатель

Возраст, лет	Баллы
Менее 44	0

45-54	2
55-64	3
65-74	5
Более 75	6

С. Показатель хронических заболеваний

Если в анамнезе у больного имеются данные о тяжелых нарушениях функций внутренних органов или нарушениях иммунитета, его состояние оценивают следующим образом:

а) пациент, которому оперативное вмешательство не было выполнено или после экстренной операции - 5 баллов;

б) пациент после проведения плановой операции - 2 балла.

Необходимы доказательства наличия нарушений функций внутренних органов или иммунодефицита до поступления в клинику согласно следующим критериям:

Печень: морфологически доказанный цирроз печени; верифицированная печеночная гипертензия, эпизоды кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, связанные с портальной гипертензией; предшествующие эпизоды печеночной недостаточности; энцефалопатии; комы.

Сердечно-сосудистая система: Стенокардия IV функционального класса согласно Нью-Йоркской классификации.

Дыхательная система: Хронические рестриктивные, обструктивные или сосудистые заболевания легких, приводящие к значительному ограничению физической нагрузки (например, невозможность подниматься по лестнице или обслуживать себя); доказанная хроническая гипоксия, гиперкапния, вторичная полицитемия, тяжелая легочная гипертензия (> 40 мм рт. ст.), зависимость от искусственной вентиляции легких.

Почки: Повторные процедуры гемодиализа в течение длительного времени.

Иммунодефицит: больному проводят терапию, снижающую сопротивляемость организма инфекциям (иммуносупрессивные препараты, химиотерапия, облучение, длительная терапия стероидами или высокие дозы), или у пациента имеется тяжелое заболевание, снижающее сопротивляемость организма инфекциям (например, лейкоemia, лимфома, СПИД).

Показатель APACHE-II: сумма баллов A + B + C

ПРИЛОЖЕНИЕ Е

Синдром системного воспалительного ответа (ССВО)
 (Sepsis syndrome: A valid clinical entity. / Bone R.G., Fisher C.J., Clemmer T.P. et al.
 // Crit. Care Med. – 1989. – Vol. 17. – P. 389–393.)

Синдром системного воспалительного ответа (ССВО) - наличие двух (или более) клинических признаков.	
Температура	> 38,0 °C или < 36,0 °C;
ЧСС	> 90 в мин
Частота дыхания	> 20 в мин или PaCO ₂ < 32 мм ртст
Лейкоциты или незрелые формы	> 12 * 10 ⁹ или < 4 * 10 ⁹ , незрелые формы > 10 %

ПРИЛОЖЕНИЕ Ж

Диагностические критерии ОРДС (предложенные Американско-Европейской конференцией по ОРДС)

(The American-European Consensus Conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination / G. R. Bernard, A. Artigas, K. L. Brigham [et al.] // Am. J. Resp. Crit. Care Med. – 1994. – Vol. 149, (3 part 1). – P. 818–824.)

Острое начало
Наличие предрасполагающего фактора
Двусторонние инфильтраты на рентгенограмме лёгких
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ при ОПЛ $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ при РДСВ

ПРИЛОЖЕНИЕ И

Берлинские критерии ОРДС
(Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition / ARDS Definition Task Force // JAMA. – 2012. – Vol. 307, №23. – P. 2526–2533.)

Временной интервал: возникновение синдрома (новые симптомы или усугубление симптомов поражения легких) в пределах одной недели от момента действия известного причинного фактора.
Визуализация органов грудной клетки: двусторонние затемнения, которые нельзя объяснить выпотом, ателектазом, узлами.
Механизм отёка: дыхательную недостаточность нельзя объяснить сердечной недостаточностью или перегрузкой жидкостью. Если факторов риска сердечной недостаточности нет, необходимы дополнительные исследования, прежде всего эхокардиография.
Нарушение оксигенации (гипоксия) Легкая: $200 \text{ мм рт. ст.} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 = < 300$ при ПДКВ или СРАР $> = 5 \text{ см вод. ст.}$ Умеренная: $100 \text{ мм рт. ст.} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 = < 200$ при ПДКВ или СРАР $> = 5 \text{ см вод. ст.}$ Тяжелая: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 = < 100$ при ПДКВ или СРАР $> = 5 \text{ см вод. ст.}$

ПРИЛОЖЕНИЕ К

Шкала повреждения легких (Lung Injury Score)
(Pulmonary perspectives, an expanded definition of the adult respiratory distress syndrome / Murray J.F., Mattay M.A., Luce J.M. et. al // Am Rev Respir Dis. – 1988. – Vol. 138. – P. 720–723.)

параметр	характеристика	Значение
Рентгенография легких	Нет инфильтрации	0
	Альвеолярная инфильтрация в 1 квадранте	1
	Альвеолярная инфильтрация в 2 квадрантах	2
	Альвеолярная инфильтрация в 3 квадрантах	3
	Альвеолярная инфильтрация в 4 квадрантах	4
гипоксемия	$PaO_2/FIO_2 > 300$	0
	PaO_2/FIO_2 225 - 299	1
	PaO_2/FIO_2 175 - 224	2
	PaO_2/FIO_2 100 - 174	3
	$PaO_2/FIO_2 < 100$	4
PEEP	PEEP ≤ 5 cm H ₂ O	0
	PEEP 6 - 8 cm H ₂ O	1
	PEEP 9 - 11 cm H ₂ O	2
	PEEP 12 - 14 cm H ₂ O	3
	PEEP ≥ 15 cm H ₂ O	4
Compliance	≥ 80 mL/cm H ₂ O	0
	60 - 79 mL/cm H ₂ O	1
	40 - 59 mL/cm H ₂ O	2
	20 - 39 mL/cm H ₂ O	3
	≤ 19 mL/cm H ₂ O	4

ПРИЛОЖЕНИЕ Л

Клиническая шкала инфекции легких (CPIS)
(Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic blind bronchoalveolar lavage fluid / J. Pugin, R. Auckenthaler, N. Mili [et al.] // Am. Rev. Respir. Dis. – 1991. – Vol. 143. – P. 1121–1129.)

Параметр	Характеристика	Баллы
Температура	> 36,5 С или < 38,4 С	0
	> 38,5 С или < 38,9 С	1
	> 39,0 С или < 36,0 С	2
Число лейкоцитов крови (в мм ³)	> 4000 или < 11000	0
	< 4000 или > 11000	1 + 1 (при наличии юных форм > 50%)
Трахеальный секрет	Отсутствие трахеального секрета	0
	Наличие негнойного трахеального секрета	1
	Наличие гнойного трахеального секрета	2
Оксигенация (PaO ₂ /FiO ₂ , мм рт. ст.)	> 240 или отсутствии ОРДС	0
	< 240 и наличие ОРДС	2
Рентгенография органов грудной клетки	Отсутствие инфильтратов	0
	Очаговый инфильтрат	1
	Диффузный инфильтрат	2
Прогрессирование процесса в лёгких	Отсутствие рентгенографического прогрессирования	0
	Рентгенографическое прогрессирование (после исключения ОРДС и застойной сердечной недостаточности)	2
Культуральное исследование трахеального аспирата	Малое количество патогенных (преобладающих) бактерий или отсутствие роста 0	0
	Умеренное или значительное количество патогенных (преобладающих) бактерий (при наличии аналогичных бактерий при окраске по Граму +1)	1

ПРИЛОЖЕНИЕ М

Шкала исходов Глазго

(Jennett, B. Assessment of outcome after severe brain damage. / B. Jennett, M. Bond // Lancet. – 1975. – Vol. 1. (7905). – P. 480–484.)

Исход заболевания	баллы	Определения
Выздоровление	5	Возвращение к прежнему уровню занятости
Умеренная инвалидизация	4	Неврологические или психические нарушения, препятствующие возвращению к прежней работе при возможности обслуживать самого себя
Грубая инвалидизация	3	Неспособность к самообслуживанию
Вегетативное состояние	2	Спонтанное открывание глаз и сохранение цикла сон - бодрствование при отсутствии реакции на внешние раздражители, неспособность выполнять команды и произносить звуки
Смерть	1	