

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

Автореферат диссертации на соискание ученой  
степени кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2014

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**Грицан Алексей Иванович**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор

**Чурляев Юрий Алексеевич**

(Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии)

доктор медицинских наук, профессор

**Шевченко Владимир Петровича**

(Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна, главный научный сотрудник отдела анестезиологии и реаниматологии)

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2015 г. в \_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.062.03 на базе Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; тел.: (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; <http://www.ngmu.ru/dissertation/352>)

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2015 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

**М. Н. Чеканов**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Сосудистые заболевания головного мозга являются важнейшей медико-социальной проблемой [Гусев Е.И. с соавт., 2003; Jauch E. C. et al, 2013].

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) [Петриков С. С. с соавт., 2012; Крылов В. В. с соавт., 2010; Джулай Г. С. с соавт., 2012] приводит к более чем 3-х кратному увеличению летальности.

Принято считать, что в развитии ранней ВАП, в течение первых пяти суток нахождения пациента на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), принимают участие орофарингеальные микроорганизмы, а в развитии поздней ВАП – госпитальная флора, которая является полирезистентной [Попова Е. А. с соавт., 2012; Гельфанд Б. Р. с соавт., 2008; Гайдунь К. В. с соавт., 2011; Niederman M. S., 2010; Ji R. Et al., 2013].

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 [Петриков С. С. с соавт., 2012; Лукашев К. В. с соавт., 2011; Roffe C., 2002; Rincon F. Et al., 2011].

Остается недостаточно изученным вопрос о влиянии сроков и метода наложения трахеостомы на состояние пациента и сроки развития вентилятор-ассоциированной пневмонии.

Все вышесказанное 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;

C-реактивный белок и прокальцитонин 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 её 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 диагностики 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 позднем периоде не сопровождалось нарастанием тяжести расстройств газообмена и биомеханики дыхания, и, соответственно, не развивался острый респираторный дистресс-синдром.

Установлено, что определение уровня С-реактивного белка (СРБ) в динамике, а не прокальцитонинового теста (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 (АБТ) необходимо учитывать сроки возникновения ВАП (ранняя или поздняя), локальные характеристики антибиотикорезистентности, в том числе высокую распространенность резистентности возбудителей к ципрофлоксацину,  $\beta$ -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.** 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 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-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 ВАП у пациентов с инсультами, которым проводится респираторная поддержка, имеют одинаковые факторы возникновения риска.

2. У пациентов с ОНМК, находящихся на респираторной поддержке, своевременная диагностика ВАП основывается на динамической оценке по шкалам LIS, CPIS, по С-реактивному белку, по количеству признаков ССВР, 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 ОНМК как ранней, так и поздней ВАП предикторами возникновения летального исхода являются обширность зоны повреждения головного мозга и наличие факторов риска атрибутивной летальности.

**Внедрение результатов в практику.** Результаты диссертационных исследований используются в учебном процессе на кафедре анестезиологии и реаниматологии ИПО Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, в практику Краевой клинической больницы (г. Красноярск). Опубликованы методические рекомендации «Интенсивная терапия ишемических инсультов» (2013) и

учебное пособие для последипломного образования «Диагностика, интенсивная терапия и профилактика вентилятор-ассоциированной пневмонии у больных с острым нарушением мозгового кровообращения» (2014).

**Апробация работы.** Материалы диссертации доложены и обсуждены на научно-практических конференциях Красноярской краевой клинической больницы (Красноярск, 2013), на Краевой научно-практической конференции анестезиологов и реаниматологов «Актуальные вопросы интенсивной терапии, анестезии» (Красноярск 2013, 2014), на 4-м Международном конгрессе по респираторной поддержке (Красноярск, 2013); на 26-м Ежегодном Конгрессе Европейского общества интенсивной терапии (Париж, 2013), на международном конгрессе «Нейронауки» (Красноярск, 2014 г.), на заседании обществ анестезиологов и реаниматологов (Красноярск, 2011, 2012, 2013, 2014).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 15 печатных работ, в том числе 4 статьи в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов для публикаций материалов диссертации.

**Личный вклад автора.** Весь материал, представленный в диссертации, собран, обработан и проанализирован лично автором. Автор принимал непосредственное участие в лечении всех наблюдаемых в работе больных.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 166 страницах машинописного текста и состоит из введения, шести глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и 11 приложений. Библиографический указатель содержит 280 источников, из них в иностранной печати – 185. Работа иллюстрирована 30 таблицами, 3 рисунками.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Проведено одноцентровое проспективное наблюдательное исследование 98 пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения, которым проводилась искусственная вентиляция легких и у которых была диагностирована вентилятор-ассоциированная пневмония. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого (протокол № 40/2012 от 04 мая 2012 года).

В исследование были включены пациенты с острым нарушением мозгового кровообращения, 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.

Распределение больных представлено на рисунке 1.

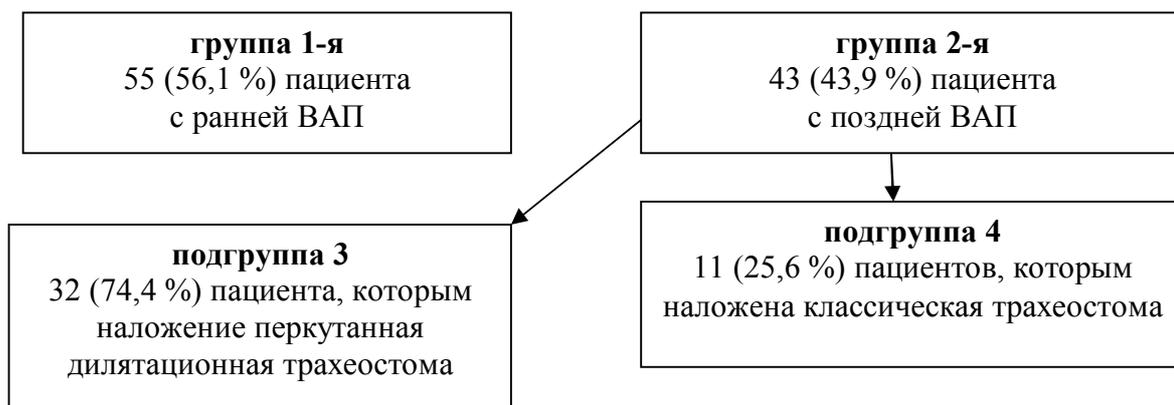


Рисунок 1 – Распределение пациентов по группам и подгруппам

Всем больным проводили обследование согласно приказу Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 6 июля 2009 г. № 389н.

С целью объективизации тяжести состояния пациентов использовали шкалы: CPIS, LIS, APACHE II, SOFA, GCS, FOUR, ШИГ, NIHSS, проводили оценку ССВР по количеству имеющихся патологических симптомов.

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 гнойной мокроты/бронхиального секрета; наличие лейкопении (менее  $4,0 \times 10^9/л$ ) или лейкоцитоза  $12,0 \times 10^9/л$ , палочкоядерного сдвига более 10 %.

Интенсивную терапию пациентов с инсультами и ВАП проводили согласно международным рекомендациям [Левит А. Л. с соавт., 2009; Adams H.P. et al., 2007; Jauch E. C. et al., 2013; Broderick J. et al., 2007].

Обследование 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.

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.

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

Фиксировались сроки перевода на ИВЛ от момента поступления в ОАР, сроки развития ВАП от момента начала ИВЛ.

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, клинко-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.

**Методы статистической обработки.** Описательная статистика для количественных значений в случае нормального распределения по критерию Шапиро-Вилкса представлена в виде среднего (M), стандартного отклонения ( $\sigma$ ). 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  $\chi^2$ -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.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

**Оценка факторов риска и микробного пейзажа ранней и поздней ВАП у пациентов с ОНМК.** При анализе факторов риска и оценке микробного пейзажа при ранней и поздней ВАП у обследуемых пациентов 1-й и 2-й групп обнаружено, что на I и II этапах исследования не было выявлено значимых различий в оценке тяжести по шкалам CGS, FUOR, NIHSS, APACHE II, SOFA и числу признаков ССВР. Также нами не было обнаружено различий между пациентами 1-й и 2-й групп по полу, возрасту, варианту и типу ОНМК, вариантам сопутствующих заболеваний.

При сравнении уровней респираторного индекса обнаружено, что он был статистически значимо меньшим ( $p < 0,05$ ) в 1-й группе в сравнении со 2-й группой только на 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, микробные ассоциации выделены у 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 2-й группы в сравнении с 1-й частота выделения *Staphylococcus epidermidis* была больше на 17,3 % , 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. Во 2-й группе в отличие от 1-й 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 1-й группе преобладали *Staphylococcus aureus* и *Klebsiella pneumoniae*, частота выделения которых была больше в 1-й группе, чем во 2-й, на 18,5 % и 18,9 % соответственно ( $p < 0,05$ ).

**Динамика тяжести состояния, параметров биомеханики дыхания, газообмена, уровня СРБ и ПКТ у пациентов с инсультами при развитии ранней и поздней ВАП.** При поступлении (I этап) во 2-й группе тяжесть неврологического дефицита 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, также отмечено появление разницы по шкале CGS. Несмотря на наличие тенденции к разному уровню неврологического дефицита, на I и II этапах исследования оценка в обеих группах по шкалам APACHE II и SOFA была практически одинаковой.

При поступлении у больных как с ранней, так и 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 практически на 200 %). Полуколичественный тест-анализ прокальцитонина при развитии ВАП оставался ниже 0,5 нг/мл в 42,8 % (23 пациента) у больных 1-й группы и в 39,5 % (17 пациентов) у больных 2-й группы. Диагностически значимое изменение ПКТ (уровень прокальцитонина более 0,5 нг/мл) увеличивалось в 1-й группе до 60,5 % с 57,2 % и во 2-й группе до 65,5 % с 60,5 %.

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 2,9–3,7 раза ( $p < 0,05$ ). Разница в оценке по шкале LIS имело

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.

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  $PaO_2/FiO_2$ .

**Оценка влияния методики наложения трахеостомы (перкутанной делитационной и классической) на сроки возникновения ВАП и исходы у пациентов с ОНМК.** 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 подгруппе ( $4,4 \pm 2,8$  суток и  $5,4 \pm 2,7$  суток соответственно). 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). 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 ( $31,1 \pm 14,9$  суток и  $39,3 \pm 25,9$  суток соответственно). Несмотря на отсутствие статистически значимых различий, в 3 подгруппе на 10-е сутки летальный исход имел место в 18,8 % наблюдений, тогда как в 4 подгруппе летальных исходов было на 17,6 % больше (36,4 %). В целом летальность в 3 подгруппе оказалась на 4,6 % меньше, чем в 4 подгруппе (50,0 % и 54,6 % соответственно).

**Анализ эффективности АБТ и результатов лечения при ранней и поздней ВАП у пациентов с инсультами.** Нами было проведено исследование адекватности проводимой АБТ, а также исходов лечения пациентов с ранней и поздней ВАП у пациентов с ОНМК (таблица).

Коррекция эмпирической АБТ проводилась после получения результатов микробиологического исследования секрета дыхательных путей с учетом клинического течения ВАП. Отказ от продолжения стартовой АБТ был

обусловлен высоким уровнем резистентности к данным препаратам, несовпадением антибактериальной активности с полученными по данным бактериальных посевов микроорганизмами. Во всех группах при развитии ВАП происходило повышение уровня СРБ в 3 раза.

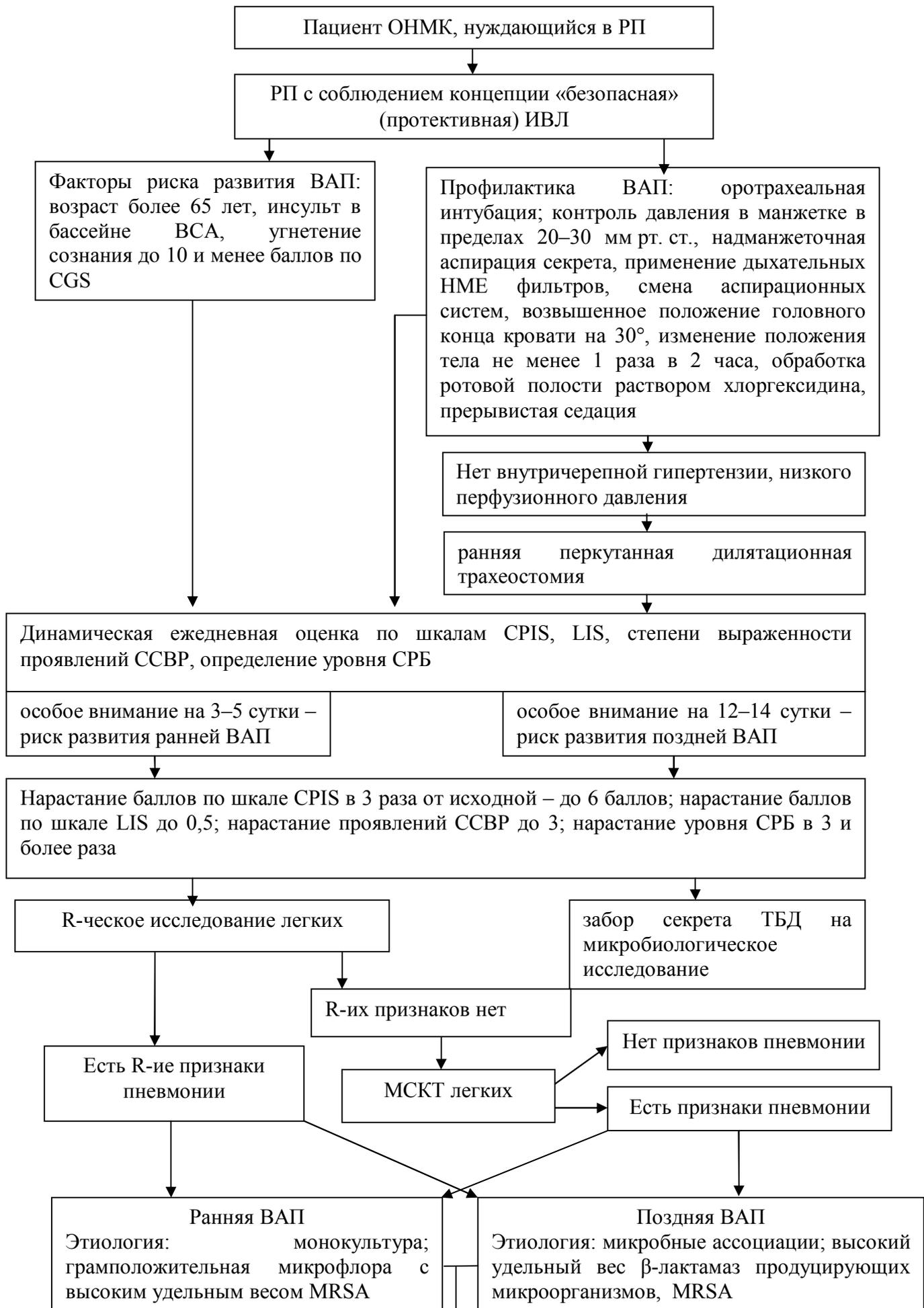
Таблица – Антибактериальная терапия ВАП на 1–3 сутки и на 4–10 сутки

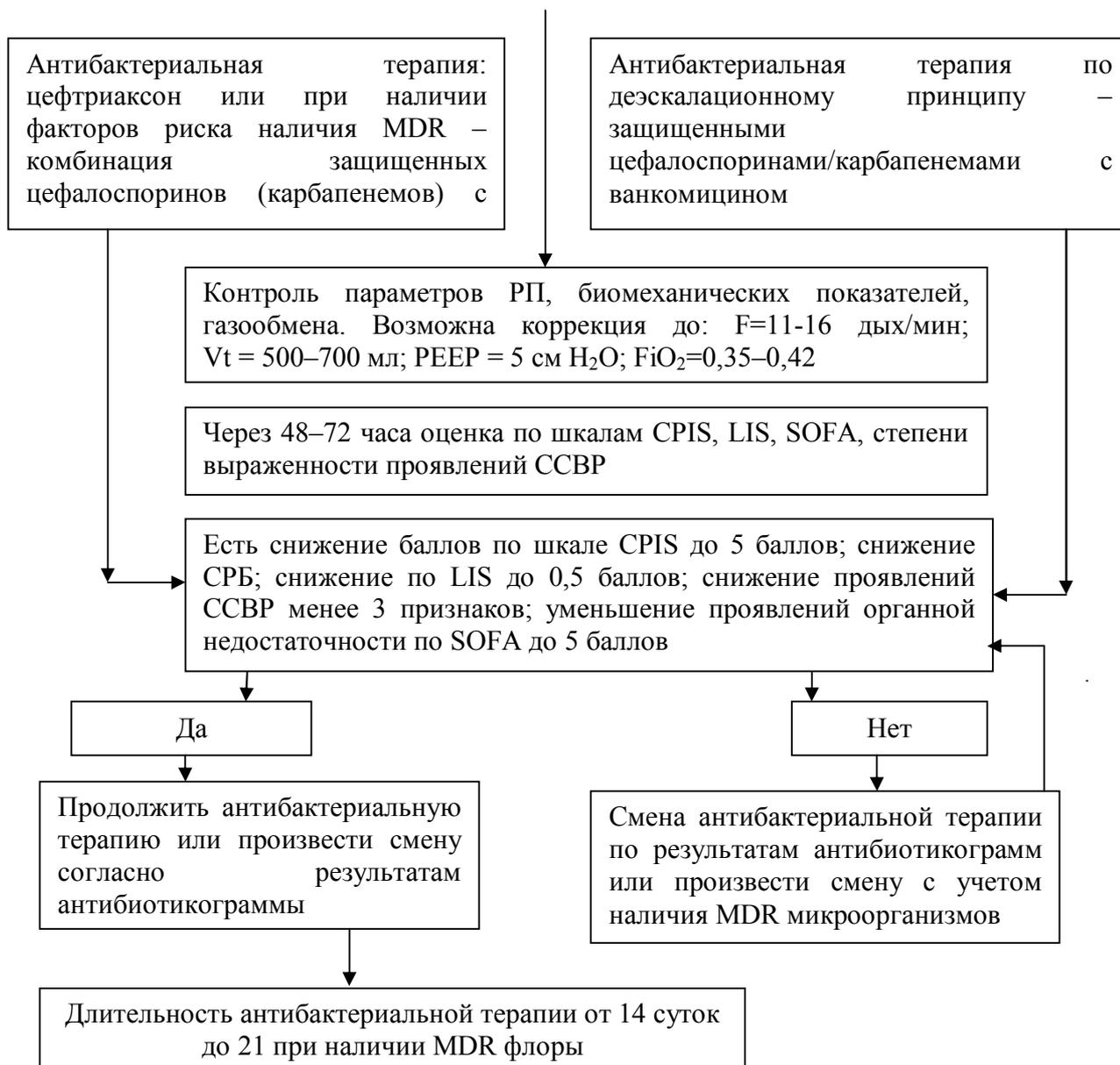
Группы	Антибиотики (АБ)	Стартовая АБ терапия (III, IV этапы)	Продолжение АБ терапии (V, VI этапы)	P
		N = 55	N = 40	
1	цефтриаксон, абс. (%)	43 (78,2)	27 (67,5)	0,351
	фторхинолоны, абс. (%)	12 (21,8)	0 (0,0)	<b>&lt; 0,005</b>
	цефепим+ванкомицин, абс. (%)	00 (0,0)	11 (27,5)	<b>&lt; 0,001</b>
	меропенем+ванкомицин,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

Динамика по шкале CPIS при развитии ВАП во всех группах имела однонаправленное изменение – нарастание по сравнению со II этапом (переводом на ИВЛ) в 3–4,2 раза.

Анализ исходов у пациентов с ОНМК и ВАП показал, что в группе больных с ранней ВАП (1-я группа) умерло 38 пациентов, что составило 69,1 %; в группе больных с поздней ВАП (2-я группа) умер 21 больной (48,8 %).

В целом, проведенное исследование позволило разработать и внедрить алгоритм профилактики и интенсивной терапии ВАП у пациентов с инсультами, способствующий повышению качества лечения данной категории пациентов (рисунок 2).





#### Оценка рисков летального исхода

Зона повреждения головного мозга более 58 см<sup>3</sup>; 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-е сутки от момента развития ВАП

Рисунок 2 – Алгоритм диагностики и интенсивной терапии ВАП у больных с инсультами

## ВЫВОДЫ

1. У пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения факторами риска возникновения вентилятор-ассоциированной пневмонии 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 вентилятор-ассоциированную пневмонию, практически одинаков как для ранней, так и поздней ее форм. Однако в микробном пейзаже ранней вентилятор-ассоциированной пневмонии в качестве возбудителя пневмонии преобладают монокультуры и грамположительная флора. Для поздней вентилятор-ассоциированной пневмонии характерны микробные ассоциации с преобладанием грамотрицательных возбудителей.

2. У пациентов с более выраженным неврологическим дефицитом при поступлении ассоциировался больший риск развития ранней вентилятор-ассоциированной пневмонии на основе оценки по шкалам FOUR, NIHSS. Для больных с острым нарушением мозгового кровообращения и ранней вентилятор-ассоциированной пневмонией (в сравнении с поздней вентилятор-ассоциированной пневмонией) 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 искусственной вентиляции легких с применением концепции «безопасной» ИВЛ является эффективным методом предупреждения прогрессирования нарушений газообмена и биомеханики дыхания, без ухудшения неврологического статуса больных с острым нарушением мозгового кровообращения. Возникновение вентилятор-ассоциированной пневмонии 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 вентилятор-ассоциированной пневмонии у больных с острым нарушением мозгового кровообращения характерно повторное нарастание уровня С-реактивного белка.

4. У пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения, находящихся на искусственной вентиляции легких, частота встречаемости факторов риска развития вентилятор-ассоциированной пневмонии не зависит от сроков и методики трахеостомии (перкутанная дилатационная или классическая). Применение у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения, находящихся на искусственной вентиляции легких, методики перкутанной трахеостомии (в сравнении с классической) обеспечивает тенденцию к меньшей продолжительности искусственной вентиляции легких, меньшей длительности нахождения в отделении анестезиологии и реанимации, в условиях стационара и летальности, но не оказывает влияния на улучшение функционального исхода по шкале ШИГ.

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

6. Факторами, повышающими риск летального исхода у больных с острым нарушением мозгового кровообращения 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 вентилятор-ассоциированной пневмонии; повышение уровня натрия до верхних границ нормы на 7-е сутки от момента развития вентилятор-ассоциированной пневмонии; тяжесть повреждения по шкале LIS; необходимость смены антибактериальной терапии в более 50 % случаев. При необходимости проведения длительной искусственной вентиляции легких у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения вентилятор-

ассоциированная пневмония 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 по количеству 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:  $F = 11-16$  дых/мин;  $V_t = 6-8$  мл/кг;  $PIP = 18-23$  см вод. ст.,  $PEEP = 5$  см вод. ст.,  $FiO_2 = 0,35-0,42$  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,  $\beta$ -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-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.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Влияние вентиляции легких, контролируемой по объему и по давлению, на результаты лечения больных с геморрагическим инсультом / А. И. Грицан, А. А. Газенкампф, **Н. Ю. Довбыш**, А. В. Данилович // **Вестник анестезиологии и реаниматологии**. – 2012. – Т. 9, № 3. – С. 26–31.

2. Сравнение тяжести состояния, параметров биомеханики дыхания и газообмена у больных с инсультами при развитии ранней и поздней вентилятор-ассоциированной пневмонии / А. И. Грицан, **Н. Ю. Довбыш**, А. А. Газенкампф, Г. В. Грицан // **Вестник анестезиологии и реаниматологии**. – 2013. – Т. 10, № 4. – С.26–33.

3. Факторы риска, сроки развития вентилятор-ассоциированных пневмоний и исходы у пациентов с инсультами в зависимости от способа наложения трахеостомы / А. И. Грицан, Г. В. Грицан, **Н. Ю. Довбыш**, А. А. Газенкампф // **Вестник анестезиологии и реаниматологии**. – 2014. – Т. 11, № 3. – С. 46–50.

4. Факторы риска, микробный спектр и эффективность антибактериальной терапии при лечении вентилятор-ассоциированной пневмонии у пациентов с инсультами / А. И. Грицан, **Н. Ю. Довбыш**, А. А. Газенкампф, Г. В. Грицан, Е. М. Курц // **Вестник анестезиологии и реаниматологии**. – 2014. – Т.11, № 4. – С. 18–29.

5. Профилактика осложнений, возникающих при проведении лечения больных с ОНМК / А. И. Грицан, **Н. Ю. Довбыш**, А. А. Газенкампф, А. В. Данилович, Д. А. Курносков, И. Г. Барсуков, В. А. Брюханов // Вопросы оказания нейрохирургической помощи в Красноярском крае : **монография** / М. Г. Дралюк и др. – Красноярск : Версо, 2014. – С. 174–178.

6. Gritsan, A. I. Influence of PEEP level on ICP and oxygenation of brain in patients with acute stroke / A. I. Gritsan, A. A. Gazenkampf, **N. J. Dovbish** // *Intensive Care Medicine*. – 2011. – V. 37, Supp 1.1. – P. 159.

Грицан, А. И. Влияние уровня ПДКВ на ВЧД и оксигенацию головного мозга у больных с ОНМК / А. И. Грицан, А. А. Газенкампф, Н. Ю. Довбыш //

Интенсивная терапия. – 2011. – Т. 37, № 1.1. – С. 159.

7. Dynamics of C-reactive protein and procalcitonin in patients with ischemic stroke in the early development of ventilator-associated pneumonia / A. I. Gritsan, **N. Yu. Dovbysh**, A. A. Gazenkampf, A. Danilovich // Intensive Care Medicine, 2013. – Vol. 39, Suppl. 1. – P. 281.

Динамика С-реактивного белка и прокальцитонина у больных с ишемическим инсультом при развитии ранней вентилятор-ассоциированной пневмонии / А. И. Грицан, Н. Ю. Довбыш, А. А. Газенкамф, А. В. Данилович // Интенсивная терапия. – 2013. – Т. 39, № 2. – С. 281.

8. Evaluating the effectiveness of VAP treatment based on dynamic assessment of the scale CPIS and C-reactive protein in patients with stroke / A. Gritsan, **N. Dovbysh**, G. Gritsan, A. Gazenkampf, D. Kurnosov // Intensive Care Medicine, 2014. – Suppl. 1, Vol. 40. – P. 91–92.

Оценка эффективности терапии ВАП у больных с инсультом, основанная на динамической оценке по шкале CPIS и С-реактивному белку / А. Грицан, Н. Довбыш, Г. Грицан, А. Газенкамф, Д. Курносков // Интенсивная терапия. – 2014. – № 1. 1, Т. 40. – С. 91–92.

9. Динамика С-реактивного белка и прокальцитонина у больных с ишемическим инсультом при развитии ранней вентилятор-ассоциированной пневмонии / А. И. Грицан, **Н. Ю. Довбыш**, А. А. Газенкамф, Г. В. Грицан // Актуальные вопросы интенсивной терапии. – 2014. – № 31. – С. 15.

10. Динамика газообмена и механических свойств легких у больных с острым нарушением мозгового кровообращения при развитии вентилятор-ассоциированной пневмонии / А. И. Грицан, **Н. Ю. Довбыш**, А. Газенкамф, Г. В. Грицан // 4-й Международный конгресс по респираторной поддержке : сборник тезисов. – Красноярск, ООО ЗНАК, 2013. – С. 93–96.

11. Gritsan, A. I. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia in patients with stroke / A. I. Gritsan, **N. Y. Dovbysh**, G. V. Gritsan // ABSTRACT BOOK INTERNATIONAL CONGRESS ON NEUROSCIENCE. Krasnoyarsk, june 19-21 2014. – Krasnoyarsk, 2014. – P. 32.

Грицан, А. И. Диагностика вентилятор-ассоциированной пневмонии у больных с инсультом / А. И. Грицан, Н. Ю. Довбыш, Г. В. Грицан // Международный конгресс по нейронаукам : тезисы. Красноярск, июнь 19-21

2014. – Красноярск, 2014. – С. 32.

12. Грицан, А. И. Биомеханика дыхания и газообмена у пациентов с инсультами при развитии ранней и поздней вентилятор-ассоциированной пневмонии / А. И. Грицан, Г. В. Грицан, **Н. Ю. Довбыш** // 14-й съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов : тезисы. – Казань, 2014. – С. 102–103.

13. Грицан, А. И. Анализ эффективности лечения вентилятор-ассоциированной пневмонии на основе оценки по шкале CPIS и С-реактивного белка у пациентов с инсультами / А. И. Грицан, Г. В. Грицан, **Н. Ю. Довбыш** // 14-й съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов : тезисы. – Казань, 2014. – С. 104–105.

14. **Довбыш, Н. Ю.** Особенности диагностики вентилятор-ассоциированных пневмоний у больных с ОНМК / **Н. Ю. Довбыш**, А. И. Грицан, Н. С. Тяхтерекова // Современные проблемы анестезиологии и интенсивной терапии. Выпуск VIII: сб. трудов 8-й краевой научно-практической конференции анестезиологов -реаниматологов и неонатологов. – Красноярск, ООО Электробыттехника. – 2012. – С. 44–47.

15. Выбор метода наложения трахеостомии у больных с острым нарушением мозгового кровообращения / **Н. Ю. Довбыш**, А. И. Грицан, А. А. Газенкамф, Г. В. Грицан // Актуальные вопросы анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии : материалы 10-й юбилейной краевой научно-практической конференции анестезиологов-реаниматологов и неонатологов. – Красноярск : ООО Электробыттехника, 2014. – С. 102–108.

### **СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

АБ	– антибиотики
АБТ	– антибактериальная терапия
ВСА	– внутренняя сонная артерия
ВАП	– вентилятор-ассоциированная пневмония
ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения;
ОРДС (ARDS)	– острый респираторный дистресс-синдром;
ОРА	– отделение анестезиологии и реанимации
ПКТ	– прокальцитонинный тест
СРБ	– С-реактивный белок

CCBP	– синдром системной воспалительной реакции
ШИГ	– шкала исходов Глазго
ШКТ (CGS)	– шкала ком Глазго
APACHE II	– шкала оценки тяжести состояния больных, поступающих в отделения реанимации и интенсивной терапии
CPIS	– клиническая шкала оценки инфицирования легких
FOUR	– шкала оценки неврологического дефицита
LIS	– шкала повреждения легких
MDR	– полирезистентные к антибиотикам микроорганизмы
MRSA	– метициллин-резистентный стафилококк
NIHSS	– шкала тяжести инсульта Национального института здравоохранения США
SOFA	– шкала оценки тяжести полиорганной недостаточности