

УДК 616-001+616.24-002]-089

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭНДОБРОНХИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЙ АСПИРАЦИОННОГО ГЕНЕЗА ПРИ ТЯЖЕЛОЙ СОЧЕТАННОЙ ТРАВМЕ

© Ключевский В.В., Введенский В.П.

Кафедра травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии
Ярославской государственной медицинской академии, Ярославль

E-mail: vvasp@mail.ru

Целью работы явилось определение эффективности эндобронхиальной терапии перфтораном при лечении нозокомиальных пневмоний аспирационного генеза у пострадавших с тяжелыми сочетанными травмами ($n=56$). Мужчин - 42, женщин - 14, возраст от 17 до 70 лет, АРАСНЕ II – $17,11 \pm 0,12$ балла, ISS – $23,09 \pm 0,28$ балла. Исследовали динамику рентгенологических симптомов поражения легких, показателей кислородного и иммунного статуса, клеточного состава эндопульмональной цитогаммы, микробиологического пейзажа экспектората. Установлено, что согласно критериям Clinical Pulmonary Infection Score эффект применения фиброоптической высокочастотной вентиляции легких в комплексе с эндобронхиальными инстилляциями перфторана был выше – 84,21%, чем при проведении базовой интенсивной терапии – 53,57% ($p < 0,05$) или её сочетания с ингаляциями перфторуглеродов – 55,56% ($p > 0,05$).

Ключевые слова: нозокомиальная пневмония, эндобронхиальная терапия перфтораном.

THE EVALUATION OF ENDOBRONCHIAL THERAPY EFFICACY IN NOSOCOMIAL PNEUMONIAS OF ASPIRATION GENESIS WITH MULTITRAUMA

Klyuchevsky V.V., Vvedensky V.P.

Traumatology, Orthopedic & Military Surgery Department of Yaroslavl State Medical Academy, Yaroslavl

The aim of the work is to define the endobronchial therapy efficacy with Perftoran in managing the nosocomial pneumonias of aspiration genesis of the injured persons with severe multitraumas ($n=56$). Men – 42, women – 14, age 17-70 years old, APACHE II $17,11 \pm 0,12$ points, ISS – $23,09 \pm 0,28$ points. We have analyzed the radiological signs dynamics of lungs affection, oxygen and immune status indices, cellular composition of endopulmonary cytogram, microbiological picture of sputum. It has been stated that according to Clinical Pulmonary Infection Score the effect of the fiberoptic high frequency lungs ventilation combined with Perftoran endobronchial instillations was higher - 84,21%, than in the basic intensive therapy – 53,57% ($p < 0,05$) or its combination with Perftoran carbons inhalations – 55,56% ($p > 0,05$).

Keywords: nosocomial pneumonias, Perftoran endobronchial therapy.

В настоящее время нозокомиальная пневмония (НП) аспирационного генеза является одной из актуальных проблем в практической медицине. Несмотря на совершенствование лечебного подхода с использованием антибактериальных препаратов, обладающих активностью в отношении основных возбудителей заболевания, частота летальных исходов при данной респираторной патологии остается высокой, особенно у пострадавших с тяжелыми сочетанными повреждениями [1, 2, 4, 7, 9]. Это диктует необходимость разработки новых методов терапии внутрибольничных пневмоний у травматологических больных [5, 6, 8]. Новые перспективы в этом направлении открывает использование методов направленного эндобронхиального воздействия.

Цель исследования – определение эффективности эндобронхиальной терапии перфтораном при лечении нозокомиальных пневмоний аспирационного генеза у пострадавших с тяжелыми сочетанными травмами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалом для решения поставленной задачи послужили результаты обследования и лечения 56 пострадавших с тяжелой сочетанной травмой, осложненной нозокомиальной пневмонией. Её развитию предшествовала бронхо-легочная аспирация (рН аспирата больше 3,0), констатированная эндоскопически. Мужчин было 42, женщин - 14, возраст от 17 до 70 лет. При поступлении тяжесть состояния пациентов по АРАСНЕ II составила $17,11 \pm 0,12$ балла, общая тяжесть травмы по ISS – $23,09 \pm 0,28$ балла.

В зависимости от особенностей лечения все больные были разделены на три группы. В первой ($n=28$) проводили базовую интенсивную терапию (ИТ), складывавшуюся из антибактериальных средств (ревизию которых осуществляли по результатам бактериологического мониторинга) и иммунокорректоров, мероприятий, направленных на улучшение микроциркуляции, уменьшение интоксикации, оптимизацию бронхиального дренажа с использованием фиброэндоскопов на фоне респираторной поддержки. У 9 пациентов второй

группы ИТ была дополнена ультразвуковыми ежедневными 2-3-кратными ингаляциями перфторана (ПР) – газотранспортного перфторуглеродного кровезаменителя, улучшающего доставку и передачу кислорода тканям. В третьей группе (n=19) базовую терапию сочетали с визуально контролируемой высокочастотной искусственной вентиляцией легких в перемежающихся режимах и эндобронхиальными инстилляциями ПР. Режим экспульсии: $f=300$ ц/мин, $I:E=2:1-3:1$, $P_{\text{раб}}=1,5$ атм, однократная экспозиция на каждый заинтересованный бронх – до 1 мин. Режим импульсии, которой предшествовала визуально контролируемая инстилляцией перфторана в бронхи пораженной доли легкого: $f=300$ ц/мин, $I:E=1:2-1:3$, $P_{\text{раб}}=1,5$ атм, однократное время воздействия на каждый бронх – до 1 мин. Начало терапии ПР - с первых часов манифестации пневмонии в суточной дозе 0,25 мл/кг как при ингаляционном, так и при инстилляционном методах введения.

Лечебно-диагностические бронхоскопии проводили с использованием фиброэндоскопов BF-40 фирмы "Olympus" с пре- и постоксигенацией на фоне респираторной поддержки. Постоянно мониторировали AD, PS, SpO_2 . Отрицательная динамика этих показателей на 5-7% и более диктовала необходимость временного прекращения проведения эндобронхиального вмешательства и коррекции состояния больного. Комплексное рентгенологическое обследование выполняли на аппаратах "Hofman Metroskop 50 S" и "Sytec Sri" фирмы "GE".

Показатели кислородного статуса и кислотно-основного состояния исследовали на анализаторе газов крови "288 Blood-Gas System" фирмы "Ciba-Corning".

Расчет клеточного состава эндопульмональной цитограммы (ЭПЦ) проводили при исследовании нативного бронхоальвеолярного смыва после окраски его 0,1% раствором трипанового синего в камере Н.К. Горяева. При составлении ЭПЦ учитывали клетки моноцитарно-макрофагального ряда, лимфоциты, нейтрофильные и эозинофильные лейкоциты [3].

Бактериологическое исследование заключалось в выделении чистых культур микроорганизмов и их идентификации в соответствии с Приказом МЗ СССР № 535 от 22.4.1995. Чувствительность возбудителя к антибиотикам оценивали согласно МУК 4.2.1890-04 «Методические указания по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам».

Имунофенотипирование лимфоцитов осуществляли непрямым иммунофлюоресцентным методом на микроскопе ЛЮАМ-ИЛ6А. Содержание сывороточных иммуноглобулинов класса А, М, G определяли по G. Mancini et al. (1964,

1965), циркулирующих иммунных комплексов - по Г.Ш. Сафуановой и соавт. (2004), фагоцитарной активности - по Ю.М. Зарецкой и соавт. (1974).

Для оценки вероятности возникновения пневмонии использовали Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS). CPIS применяли и для контроля за динамикой состояния пациента в процессе лечения, для принятия решения о необходимости изменения или возможности прекращения антибактериальной пневмонии (C.S. Gattard, C.D. A'Court, 1995). Пневмонию относили к нозокомиальной согласно классификации W.G. Johanson и L.L. Dever (2003). Раннюю и позднюю вентилятор-ассоциированную пневмонию определяли по рекомендациям J. Rello et al. (2001) и C. Bornstain et al. (2004). Тяжесть течения пневмонии обозначали с учетом критериев А.Г. Чучалина (2003).

Статистическая обработка результатов исследований выполнена на персональном компьютере с использованием пакета статистических прикладных программ "Microsoft Statistica 6." Описательная статистика представлена в виде средних величин и их ошибки ($M \pm m$), сравнение которых проводили с расчетом t-критерия Стьюдента. Учитывая небольшое число наблюдений, проверка статистических гипотез осуществлялась на основе непараметрического теста Колмогорова-Смирнова.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Дебют НП у пострадавших с тяжелыми сочетанными травмами характеризовался развитием ранней тяжелой вентилятор-ассоциированной пневмонии аспирационного генеза у 31 (55,36%44,19%) больного, поздней тяжелой – у 25 (44,64%). Её манифестация сопровождалась прогрессированием дыхательной недостаточности, что определяло необходимость интенсификации проведения искусственной вентиляции легких. На фоне лечения констатировали ответ пациента на проводимую терапию в виде регресса дыхательной недостаточности (по данным кислородного статуса), что определяло снижение агрессивности используемых методов респираторной поддержки.

При рентгенологическом мониторинге во всех наблюдениях выявлены инфильтративные изменения, имевшие очаговый полисегментарный характер и локализовавшиеся в 2, 6, 8, 9, 10 сегментах одного или обоих легких

По данным ЭПЦ установлено, что в дебюте НП констатированы низкие показатели содержания клеток макрофагально-моноцитарного ряда

на фоне выраженного нейтрофильного лейкоцитоза. На фоне лечения отмечена достоверная положительная динамика увеличения количества альвеолярных макрофагов и моноцитов при уменьшении содержания нейтрофилов. Это свидетельствовало о нивелировании выраженности альвеолярно-макрофагального иммунодефицита и нейтрофильного альвеолита и, как следствие, об эффективности проводимой терапии. На основании выявленных, достоверно значимых изменений клеточного состава эндопульмональной цитогаммы установлено преимущество применения визуально контролируемой высокочастотной вентиляции легких в комплексе с эндобронхиальными инстилляциями перфторана перед другими методами лечения. После достижения больным статуса менее 6 баллов по шкале CPIS (7-е сутки от начала лечения) на фоне положительной динамики клинических, рентгенологических, эндоскопических и микробиологических симптомов поражения легких не отмечено нормализации исследуемых показателей ЭПЦ (табл. 1). Это свидетельствовало о высоком риске рецидива пневмонии и необходимости пролонгирования проводимой терапии.

При идентификации этиологического агента в дебюте нозокомиальной пневмонии чаще выявлялась монокультура грамотрицательных аэробов *Pseudomonas aeruginosa* (n=12 – 63,16%), нежели грамположительных *Staphylococcus aureus* (n=5 – 36,84%). При оценке состояния больного менее 6 баллов по шкале CPIS элиминация возбудителя констатирована в 10 (52,63%) наблюдениях. Достоверных различий в частоте её встречаемости в исследуемых группах не выявлено.

Манифестация НП сопровождалась развитием иммунологической недостаточности смешанного типа. После достижения пациентами статуса менее 6 баллов по шкале CPIS отмечены односторонние, достоверно значимые изменения с тенденцией к нормализации относительных и абсолютных показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета и факторов неспецифической защиты организма вне зависимости от метода проводимой терапии, что клинически соответствовало срокам манифестации пневмонии до коррекции.

Согласно критериям CPIS констатированы результаты, свидетельствующие об эффективности каждого из используемых методов лечения нозокомиальной пневмонии аспирационного генеза при тяжелой сочетанной травме. Но эффект применения фиброоптической высокочастотной вентиляции легких в комплексе с эндобронхиальными инстилляциями перфторана был выше – 84,21%, чем при проведении базовой ИТ – 53,57% (p<0,05) или её сочетания с ингаляционным введением ПР – 55,56% (p>0,05). На фоне терапии перфтораном рентгенологических признаков ателектазирования легочной ткани не выявлено.

Течение НП сопровождалось развитием легочных осложнений, характер и частота встречаемости которых представлены в табл. 2.

Прогрессирующая в дебюте пневмонии дыхательная недостаточность, диктовавшая необходимость интенсификации респираторной поддержки, отмечена во всех наблюдениях вне зависимости от метода проводимой терапии.

Больным с экссудативными плевритами, которые расценивались как осложнение пневмонии

Таблица 1

Динамика клеточного состава эндопульмональной цитогаммы при лечении нозокомиальных пневмоний аспирационного генеза у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой

Клеточный состав ЭПЦ, %	Распределение больных в зависимости от методов лечения					
	1-я группа (n=18)		2-я группа (n=9)		3-я группа (n=17)	
	до лечения	на 7-е сутки лечения	до лечения	на 7-е сутки лечения	до лечения	на 7-е сутки лечения
АМ+Мон	49,7±0,8	55,2±0,7 ¹	49,6±1,5	56,7±0,9 ¹	45,9±1,0	61,8±0,9 ^{1,3,4}
Н	41,8±0,9	36,2±0,8 ¹	41,6±1,6	33,1±1,0 ^{1,2}	44,8±0,9	28,2±0,9 ^{1,3,4}
Л	8,0±0,2	8,2±0,2	8,1±0,4	9,4±0,6 ²	8,8±0,3	9,1±0,3 ³
Э	0,7±0,2	0,4±0,1	0,8±0,2	0,8±0,1	0,6±0,2	0,9±0,1 ^{1,3}

Примечание: АМ+Мон – альвеолярные макрофаги плюс моноциты; Н – нейтрофильные лейкоциты; Л – лимфоциты; Э – эозинофилы; ¹ – достоверность изменений показателей в каждой группе (p<0,05); ² – достоверность изменений аналогичных показателей в 1а и в 1в группах (p<0,05); ³ – достоверность изменений аналогичных показателей в 1а и в 1с группах (p<0,05); ⁴ – достоверность изменений аналогичных показателей во 1в и в 1с группах (p<0,05).

Таблица 2

**Характер и частота встречаемости легочных осложнений и показатели
атрибутивной летальности при лечении нозокомиальных пневмоний
аспирационного генеза при тяжелой сочетанной травме**

Характер осложнений и атрибутивная летальность	Распределение больных в зависимости от метода проводимой терапии		
	1-я группа (n=28)	2-я группа (n=9)	3-я группа (n=19)
Дыхательная недостаточность	28 (100%)	9 (100%)	19 (100%)
Экссудативный плеврит	6 (21,43%)	1 (11,11%)	2 (10,53%)
Бронхообструкция	8 (28,57%)	5 (55,56%)	4 (21,05%)
Абсцедирование	5 (17,86%)	0 ¹	0 ²
Эмпиема плевры	3 (10,71%)	0	0
Атрибутивная летальность	10 (32,14%)	2 (22,22%)	1 (5,26%) ²

Примечание: ¹ – достоверность изменений между аналогичными показателями в 1 и в 2 группах ($p < 0,05$); ² – достоверность изменений между аналогичными показателями в 1 и в 3 группах ($p < 0,05$); ³ – достоверность изменений между аналогичными показателями в 2 и в 3 группах ($p < 0,05$).

согласно критериям В.Н. Яковлева и В.Г. Алексеева (2002), выполняли плевральную пункцию для коррекции рестриктивной составляющей механики дыхания.

Выраженность и динамизм нарушений бронхиальной проходимости при лечении НП определялись гиперпродукцией экспектората и изменениями его вязко-эластических свойств, что определяло необходимость проведения эндоскопической реканализации пораженных бронхов.

Деструкция легочной ткани с абсцедированием в виде формирующихся единичных периферических абсцессов констатирована у 5 больных на фоне базовой ИТ: в левом легком – у 4 (80%) (в S₆ – у 3, в S₁₀ – у 1); в S₆ правого легкого – у 1 (20%). При абсцедировании стойкие эластические волокна в секрете трахеи выявлены в 20% наблюдений, без такового – в 6,67% ($p > 0,05$). Поэтому обнаружение их в трахеальном секрете при НП не рассматривали как достоверный признак развития деструкции легочной ткани инфекционно-воспалительного генеза.

У 3 (60%) пациентов формирование абсцесса в S₆ левого легкого осложнилось развитием ограниченной эмпиемы плевры. На фоне активного дренирования плевральной полости манифестировал «продувной синдром», в силу чего была выполнена комбинированная бронхоскопия с obturацией параллоновым окклюдером левого нижнедолевого бронха сроком до 10-14 дней с положительным исходом во всех наблюдениях.

У пострадавших с сочетанными травмами имела место тяжелая нозокомиальная пневмония аспирационного генеза, локализовавшаяся в задних сегментах верхних и в задне-нижних участках нижних долей, этиологически обусловленная монокультурами грамотрицательных и грамположительных аэробов, протекавшая на фоне иммунологической недостаточности смешанного типа с нарушениями иммунорезистентности.

Эффективность применения визуально контролируемой высокочастотной вентиляции легких в комплексе с эндобронхиальными инстилляциями перфторана при лечении нозокомиальных пневмоний была выше, нежели при проведении базовой интенсивной терапии или её сочетания с ингаляционным введением перфторуглеродов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Багдасарова Е.А., Романовский Ю.Я. Нозокомиальная пневмония, связанная с инвазивной искусственной вентиляцией, у пострадавших с тяжелой торакоабдоминальной травмой // Грудн. и серд.-сосуд. хир. – 2006. – № 5. – С. 54-57.
2. Домникова Н.П., Сидорова Л.Д., Непомнящих Г.И. Внутрибольничные пневмонии: Патоморфогенез, особенности клиники и терапии, критерии прогноза. – М.: Издательство РАМН, 2003. – 287 с.
3. Картавенко В.И., Романова Л.К., Креймер В.Д. и др. Эндопульмональная цитогамма в прогнозе инфекционных легочных осложнений при сочетанной травме // Общая реаниматология. – 2005. – № 6. – С. 9-15.
4. Проценко Д.Н., Гельфанд Б.Р., Яковлев С.В., Рамишвили В.Ш. Факторы риска развития и неблагоприятного исхода нозокомиальной пневмонии, связанной с искусственной вентиляцией легких, у больных с тяжелой травмой // Инф. и антимикроб. тер. – 2002. – Т. 4. – № 5. – С. 143-146.
5. Чучалин А.Г. Респираторная медицина. Руководство, Т. 1. – М.: Гэотар-Медиа, 2007. – 800 с.
6. Azoulay E., Moine P., Cohen Y., Timsit J.F. Nosocomial pneumonia acquired under mechanical ventilation. Suspicion criteria, bacteriologic diagnosis, and remission criteria // Rev. Pneumol. Clin. – 2001. – Vol. 57., N 6. – P. 380-390.
7. Hanes S.D., Demirkan K., Tolley E. et al. Risk factors for late-onset nosocomial pneumonia caused by *Stenotrophomonas maltophilia* in critically ill trauma patients // Clin. Infect. Dis. – 2002. – Vol. 35. – P. 228-235.

8. *Houston S., Gentry L.O., Pruitt V. et al.* Reducing the incidence of nosocomial pneumonia in cardiovascular surgery patients // *Qual. Manag. Health Care.* – 2003. – Vol. 12. – P. 28–41.
9. *West M., Boulager B.R., Fogarty C. et al.* Levofloxacin compared with imipenem/cilastatin followed by ciprofloxacin in adult patients with nosocomial pneumonia: A multicenter, prospective, randomized, open-label study // *Clin. Ther.* – 2003. – Vol. 25. – P. 485-506.