

На правах рукописи

Елисеева Елена Петровна

**«Профилактика вентилятор-ассоциированной пневмонии в
ближайшем послеоперационном периоде у взрослых больных,
перенесших операцию на открытом сердце»**

14.01.20 – анестезиология-реаниматология

**Автореферат диссертации
на соискание учёной степени кандидата медицинских наук**

Москва – 2010

Диссертационная работа выполнена в Учреждении Российской академии медицинских наук Научном Центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН.

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор,
академик РАМН

Бокерия Лео Антонович

доктор медицинских наук

Никитин Евгений Станиславович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАМН

Гельфанд Борис Романович - заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии Факультета усовершенствования врачей Российского государственного медицинского университета

доктор медицинских наук, профессор **Хапий Халид Хамедович** –

заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии Факультета усовершенствования врачей Московского областного научно-

исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского

Ведущее учреждение – **ФГУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития России**

Защита состоится « 9 » апреля 2010 года в « 14 » часов

на заседании диссертационного совета Д.001.015.01 в Научном Центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН:

117931, Москва, Рублевское шоссе, д.135.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Научного Центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН.

Автореферат разослан « 9 » марта 2010 года

Ученый секретарь Диссертационного Совета

доктор медицинских наук

Газизова Динара Шавкатовна

Актуальность проблемы

Борьба с инфекционными осложнениями в ОРИТ является одним из наиболее сложных разделов реаниматологии. Согласно данным различных многоцентровых исследований лидирующее место по частоте встречаемости у пациентов реанимационных отделений принадлежит нозокомиальным пневмониям (Vincent J., Bihari D., 1995; Richards M., Edwards J., 1999; Brun-Buisson C., 2007; Chastre J., 2008). Основную часть этой проблемы представляют пневмонии, развивающиеся на фоне проведения ИВЛ, т.к. у пациентов с искусственной респираторной поддержкой риск пневмонии возрастает в 6-20 раз (Гельфанд Б.Р., 1999; Augustyn B., 2007). В зависимости от продолжительности ИВЛ, популяции больных и их степени тяжести частота ВАП колеблется от 9 до 80% (Бокерия Л.А., Белобородова Н.В., 2007; Гельфанд Б.Р. и др., 2000; Kollef M., 2000; Hortal J. et al., 2009). Летальность больных с ВАП высокая и достигает 25-80% (Еременко А.А. и др., 1998, Davis K., 2006; Shorr A. 2007). Атрибутивная летальность при этом составляет около 30%, а у остальных больных пневмония значительно утяжеляет состояние и играет существенную роль в танатогенезе.

Высокая распространенность ВАП, связанная с ней необходимость увеличения сроков госпитализации и значительное повышение материальных затрат, а также неудовлетворительные результаты лечения этого осложнения, выраженные в высокой летальности, диктуют необходимость акцентирования внимания на мерах по профилактике. Основные направления, которым в настоящее время отводится ведущая роль в стратегии профилактики ВАП – это предупреждение экзогенного инфицирования легких (принципы асептики-антисептики) и предупреждение эндогенного

инфицирования (ликвидация таких важных звеньев в патогенезе ВАП, как колонизация аэродигестивного тракта и аспирация). Гораздо меньше внимания уделяется воздействию на другую важнейшую составляющую патогенеза ВАП - нарушения механизмов очищения и защиты легких, неизбежно возникающие при ИВЛ. Коррекция их крайне важна, но это направление профилактики ВАП недостаточно изучено. Кроме того необходимо учитывать, что у кардиохирургических больных, оперированных на открытом сердце, само искусственное кровообращение (особенно длительное) оказывает альтерирующее действие на систему сурфактанта (Бокерия Л.А., Борисов В.И., 2001, Кассиль В.Л. 2004, Marcatili S. et al., 1990, Ulas M. et al., 2008), т.е. ИВЛ воздействует на уже скомпрометированную проведением ИК легочную ткань, и тогда повреждающее действие будет усиливаться, что значительно повышает риск ВАП.

Известный препарат амброксол уже давно применяется в терапии различных бронхо-легочных заболеваний. Однако крайне мало исследований, посвященных применению амброксола для профилактики бронхо-легочных осложнений в послеоперационном периоде. В нескольких работах было отмечено снижение количества ателектазов и рост показателей оксигенации крови у пациентов после оперативных вмешательств на верхнем этаже брюшной полости и органах грудной клетки, а также лучшее восстановление легочной ткани после легочной резекции (Romanini B. et al, 1986; Bavaro P., 1989; Fegiz G., 1991; Refai M., et al, 2009). В кардиохирургии есть немногочисленные исследования зарубежных авторов доказывающие высокую эффективность амброксола в протективном действии на сурфактантный комплекс во время проведения ИК (Marcatili S. et al.,

1990; Zhong N. et al., 2004; Ulas M. et al., 2008). Совершенно нет работ посвященных применению амброксола в послеоперационном периоде у пациентов, получающих продленную ИВЛ, в том числе и кардиохирургических. В то же время, на наш взгляд, фармакологические эффекты амброксола в наибольшей степени и комплексно могут решить задачи, связанные с восстановлением и поддержанием механизмов местной защиты легких и очищением трахеобронхиального дерева, которые неизбежно страдают при проведении ИВЛ, особенно длительной, т.е. ликвидируется важнейшее звено патогенеза ВАП. При этом особый интерес представляет применение амброксола для профилактики ВАП именно у кардиохирургических пациентов, т.к. воздействует на «субстрат», нередко являющийся причиной послеоперационных легочных осложнений у этой категории больных – повреждение сурфактантной системы во время ИК.

Таким образом, существующая острая проблема ВАП, особенно у пациентов с большой продолжительностью ИВЛ (частота развития ВАП у пациентов на ИВЛ к 8-10 суткам возрастает до 80%, а после 2-х недель проведения ИВЛ приближается к 100% (Гельфанд Б.Р., 2000; Kollef M., 1997; Fein A. Et al., 1999)), а также патогенетическая обоснованность фармакологического действия амброксола на негативные изменения, вызываемые в легких проведением ИВЛ, определили выбор цели нашего исследования.

Цель и задачи исследования. Оценка эффективности, научная аргументация и внедрение в клиническую практику метода профилактики ВАП, направленного на коррекцию патогенетических изменений, вызываемых в легких проведением продленной ИВЛ (с помощью парентеральной формы препарата амброксол) у пациентов,

перенесших вмешательство на открытом сердце в условиях искусственного кровообращения.

В соответствии с целью были поставлены следующие задачи:

1. Определить частоту развития ВАП и факторы, повышающие риск развития ВАП в ближайшем послеоперационном периоде у больных, перенесших вмешательство на открытом сердце в условиях искусственного кровообращения.
2. Оценить эффективность представленного метода профилактики ВАП и его влияние на течение ближайшего послеоперационного периода у больных, перенесших вмешательство на открытом сердце в условиях ИК.
3. Сравнить эффективность данного метода у различных по продолжительности искусственной респираторной поддержки групп пациентов.
4. Оценить влияние данной методики на уровень летальности, связанной с ВАП и формирование общей летальности в ОРИТ.

Научная новизна исследования. Предложен новый метод профилактики ВАП у взрослых пациентов, перенесших вмешательство на открытом сердце в условиях искусственного кровообращения, основанный на коррекции патогенетических изменений, вызываемых в легких проведением продленной ИВЛ (с помощью парентеральной формы препарата амброксол). Впервые препарат амброксол был использован с целью профилактики ВАП у тяжелых больных кардиохирургического профиля, потребовавших проведения продленной ИВЛ после операций на открытом сердце в условиях ИК.

Изучено влияние превентивного применения амброксола на течение ближайшего послеоперационного периода и уровень летальности,

связанной с ВАП у больных, перенесших вмешательство на открытом сердце в условиях ИК. Доказана эффективность представленного метода, в т.ч. у различных по продолжительности искусственной респираторной поддержки групп пациентов.

Практическая значимость. Включение предложенного метода в протокол профилактики ВАП, помимо общепринятых для отделений реанимации и интенсивной терапии мероприятий, позволяет значительно снизить частоту развития вентилятор-ассоциированной пневмонии у больных, находящихся на ИВЛ более 48 часов, в том числе и у наиболее сложного в отношении ВАП контингента пациентов, с большой продолжительностью ИВЛ (более 10 суток) и наличием других факторов риска развития ВАП. Преимуществами метода являются его эффективность в сочетании с доступностью и простотой использования. Это дает возможность применять его в ОРИТ самых различных лечебных учреждений, независимо от уровня их оснащенности.

Положения, выносимые на защиту.

1. Изучаемый метод, направленный на коррекцию патологических изменений, происходящих в легких вследствие проведения искусственной респираторной поддержки (с помощью превентивного назначения амброксола) является патогенетически обоснованным, высокоэффективным методом профилактики ВАП и достоверно снижает частоту развития этого инфекционного осложнения у больных после операций на открытом сердце в условиях ИК, которым требуется продленная ИВЛ (свыше 48 часов).

2. Изучаемый метод профилактики ВАП позволяет предотвращать развитие этого вида пневмоний у различных по продолжительности

искусственной респираторной поддержки групп пациентов, причем в наибольшей степени его эффективность проявляется у особо проблемных в отношении ВАП больных, с большой продолжительностью ИВЛ (более 10 суток) и наличием дополнительных факторов риска ВАП.

3. Риск развития ВАП прогрессивно возрастает по мере увеличения длительности ИВЛ. Среди дополнительных факторов, повышающих риск развития ВАП у пациентов, перенесших вмешательство на открытом сердце в условиях ИК, основное значение имеют различные осложнения послеоперационного периода, а факторы до- и периоперационного периода гораздо менее значимы.

4. ВАП связана с высоким уровнем летальности. Изучаемый метод профилактики ВАП является эффективным способом снижения летальности, связанной с ВАП, а также снижает влияние ВАП на формирование общей летальности в ОРИТ.

Реализация результатов исследования. Основные положения диссертационного исследования, научные выводы и практические рекомендации внедрены в клиническую практику НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН и могут быть использованы в отделениях реанимации и интенсивной терапии других кардиохирургических центров и прочих лечебных учреждений.

Апробация диссертации. Материалы диссертации доложены и обсуждены 10 декабря 2008 года на объединенной конференции отделения реанимации и интенсивной терапии, отделения хирургического лечения ишемической болезни сердца, отделения сочетанной патологии, отделения хирургии корня аорты и лаборатории биохимии НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ (2 тезиса и 4 статьи).

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 150 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 основных глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 254 источника (54 отечественных и 200 иностранных). Работа иллюстрирована 20 таблицами и 10 рисунками.

Основное содержание работы.

Клиническая характеристика больных и методы исследования.

Основу данного исследования составили материалы клинических наблюдений 102 пациентов после операций на открытом сердце в условиях ИК, тяжесть состояния которых в ближайший послеоперационный период не соответствовала стандартным критериям экстубации, в связи с чем им проводилась продолженная ИВЛ (более 48 часов). Операции были проведены в хирургических отделениях Института коронарной и сосудистой хирургии (ИКСХ) НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. В соответствии с поставленной целью и задачами исследования все больные были разделены на две группы. Первая группа (основная) - 56 человек - в протокол профилактики ВАП, помимо общепринятых для отделений реанимации и интенсивной терапии мероприятий, было включено парентеральное введение амброксола в дозе по 15 мг 3 раза в сутки. Вторая группа (контрольная) - 46 человек. Для пациентов этой группы использовался общепринятый стандартный протокол профилактики ВАП в ОРИТ, без включения амброксола. По демографическим и антропометрическим показателям пациенты обеих групп были сопоставимы. При сравнении групп также учитывались некоторые дооперационные клинические характеристики, которые могли повлиять на развитие

послеоперационных осложнений. К таким характеристикам были отнесены: фракция выброса левого желудочка, наличие у пациентов хронической сердечной недостаточности (средней и тяжелой степеней), артериальной гипертензии, легочной гипертензии, нестабильной стенокардии - факторов, отражающих состояние сердечно-сосудистой системы. А также некоторые сопутствующие заболевания: хронические обструктивные заболевания легких, сахарный диабет, перенесенный инсульт, выраженные стенозы брахиоцефальных артерий. По приведенным исходным клиническим данным пациенты обеих групп были сопоставимы. Основная нозологическая характеристика пациентов включила следующие диагнозы: ИБС, ИБС в сочетании с постинфарктной аневризмой ЛЖ, ревматизм с поражением митрального клапана, ревматизм с сочетанным поражением клапанов, аневризма восходящего отдела аорты. По представленным нозологиям обе группы были также идентичны. В соответствии с имевшейся патологией были выполнены различные хирургические вмешательства на открытом сердце в условиях ИК. Все операции были плановые. На момент поступления на кардиохирургическую операцию пациенты, включенные в исследование, не имели признаков инфекционных заболеваний. На рентгенограммах отсутствовали инфильтративные изменения. Всем пациентам проводилось микробиологическое исследование (мазки со слизистых) с определением чувствительности к антибиотикам. Операции выполнялись в условиях ИК, гипотермии и фармакохолодовой кардиopleгии. Анестезиологическое и хирургическое пособие проводилось в соответствии со стандартными схемами, принятыми в НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Время ИК в среднем составило $165,2 \pm 76,1$ минут в основной группе и $163,8 \pm 73,4$

мин. в контрольной группе, время пережатия аорты $88,3 \pm 43,9$ и $93,7 \pm 40,4$ минут соответственно. При этом у 14 (25%) пациентов основной группы и 13 (28,3%) пациентов контрольной группы время ИК превысило 200 минут ($278,3 \pm 50,3$ и $253,2 \pm 61,1$ мин. соответственно). Всем больным после перевода из операционной проводилась комплексная интенсивная терапия, включавшая в себя: нормализацию и поддержание гемодинамики с использованием инфузии катехоламинов в различных комбинациях и дозах, при необходимости в сочетании с внутриаортальной баллонной контрпульсацией; инфузионную терапию для коррекции гиповолемии; инфузию нитратов у больных с ИБС; нормализацию кислотно-основного и электролитного баланса; профилактику стрессорных язвенных поражений ЖКТ; при необходимости проведение гемостатической, антиаритмической, диуретической терапии. Также сразу после перевода из операционной начинала проводиться антибиотикопрофилактика на основании индивидуального подбора по данным бактериологических посевов с определением чувствительности микроорганизмов. В дальнейшем, каждые 3-4 дня, с целью контроля, осуществлялся микробиологический мониторинг, по результатам которого, при необходимости, производилась смена исходного режима антибиотикопрофилактики. С 3-4 суток ИВЛ пациентам вводилась нутритивная поддержка, включавшая парентеральное питание и зондовое питание, которое осуществлялось в положении с приподнятым головным концом кровати и под контролем за адекватной скоростью введения питательной смеси. Искусственную вентиляцию легких проводили микропроцессорным вентилятором «Puritan Bennett 7200a» фирмы Puritan Bennett, США. ИВЛ начинали с постоянной принудительной вентиляции в режиме

CMV, на которую больного помещали сразу после прибытия из операционной. Дыхательный объем устанавливался из расчета 8-10 мл/кг массы тела. Частота дыхания составляла 12-16 в мин и корректировалась по уровню P_aCO_2 ; РЕЕР устанавливался на уровне 3-4 см вод.ст.; инспираторная пауза составляла 0,3 с; фракция O_2 во вдыхаемой смеси составляла 60%. По мере пробуждения все больные оценивались в соответствии со стандартными критериями для экстубации. Пациенты, вошедшие в данное исследование, по разным причинам этим критериям не соответствовали, в связи с чем ИВЛ им была продолжена. При выявлении у пациентов нарушений газового состава крови производилась смена параметров вентиляции (увеличение фракции O_2 , инспираторной паузы, повышение РЕЕР), которые подбирали у каждого больного индивидуально до достижения адекватного уровня газообмена. Если планировалась активизация больного по дыханию, то респираторную поддержку проводили в режиме ВИВЛ- SIMV. Наиболее частыми послеоперационными осложнениями, которые явились причинами продленной ИВЛ были острая сердечная недостаточность, в том числе со сложными нарушениями ритма сердца, дыхательная недостаточность и цереброваскулярные осложнения.

Продолжительность ИВЛ в группах была в пределах от 72 ч до 91 суток (в среднем $14,7 \pm 14,3$ сут. в основной и $11,3 \pm 10,5$ сут. в контрольной группе). Наибольшая продолжительность ИВЛ в контрольной группе составила 53 дня, а в основной группе 91 день.

Для оценки влияния продолжительности ИВЛ на развитие ВАП, пациенты основной и контрольной групп были дополнительно разделены на 3 подгруппы (А, В и С), в зависимости от промежутка времени, в течение которого проводилась ИВЛ (табл.1)

Таблица 1. Распределение пациентов по длительности проведения ИВЛ

Длительность ИВЛ		Основная группа n=56	Группа контроля n=46	P
Подгруппа А (3-5 дней)	ранние ВАП	9(16,1%)	14(30,4%)	0,0505
Подгруппа В (6-10 дней)	поздние ВАП	19(33,9%)	15(32,6%)	0,4444
Подгруппа С (более 10 дней)	поздние ВАП	28(50,0%)	17(37,0%)	0,0943

Наибольшую часть в обеих группах составили пациенты с длительностью ИВЛ более 10 суток из С-подгруппы, которые подвержены самому высокому риску развития ВАП с наиболее тяжелым течением и высокой смертностью.

Диагностика ВАП. Всем больным, с момента поступления после операции в ОРИТ и на протяжении всего послеоперационного периода, проводился стандартный мониторинг состояния органов и систем. Для динамического наблюдения и своевременной диагностики вентилятор-ассоциированной пневмонии у больных, был использован комплекс клинических, лабораторных и инструментальных методов, который включал: физикальное обследование; клиническое исследование крови; исследование КЩР и газового состава крови; бактериологическое исследование секрета из нижних дыхательных путей; рентгенографию органов грудной клетки. По показаниям у части больных выполнялась диагностическая бронхоскопия с проведением бронхиального лаважа. Рентгенограммы грудной клетки выполнялись ежедневно, в переднезадней проекции, передвижным палатным аппаратом. Для микробиологической диагностики использовались посевы проб эндотрахеальных аспиратов и бронхоальвеолярных лаважей.

Исходя из рекомендаций зарубежных и отечественных авторов (Бокерия Л.А., Белобородова Н.В., 2007; Pingleton S., 1992; Kollef M., 2006; Klotz M., 2007), в качестве диагностических критериев ВАП был использован ряд признаков. -Клинические: гнойный характер мокроты; лихорадка $>38,0^{\circ}\text{C}$ или гипотермия $<36,0^{\circ}\text{C}$

-Клинико-лабораторные: лейкоцитоз $>11 \times 10^9/\text{л}$; лейкопения $<4 \times 10^9/\text{л}$; сдвиг лейкоцитарной формулы влево ($>20\%$ палочкоядерных или любое количество юных форм)

-Функциональные: респираторный индекс $P_a\text{O}_2 / F_i\text{O}_2 < 300$

-Рентгенологические: новые, прогрессирующие или персистирующие (>24 ч) инфильтративные тени на рентгенограмме грудной клетки в переднезадней проекции.

Диагноз ставился при наличии рентгенологических признаков в сочетании с двумя другими признаками.

Методика. В нашем исследовании мы использовали парентеральную форму амброксола (раствор для инъекций) под коммерческим названием «Амбробене» (Ратиофарм, Германия). Внутривенное введение амброксола начиналось с третьих суток ИВЛ и продолжалось в течение всего времени искусственной респираторной поддержки, до экстубации пациента. Дозировка и частота введения примененная нами – по 15 мг 3 р. в сутки. Особое внимание уделялось регулярной, систематической, адекватной санации трахеобронхиального дерева.

Статистическая обработка данных выполнена на индивидуальном компьютере с помощью электронных таблиц «Microsoft Excel», и пакета прикладных программ «Statistica for Windows» v. 6.0, StatSoft Inc. (США).

Результаты исследования. В каждой из подгрупп основной и контрольной группы, а также в обеих группах в целом, была определена частота развития ВАП, после чего полученные результаты подверглись анализу и сравнению. В контрольной группе пневмония была диагностирована у 28 пациентов из 46, что составило 60,9%. В основной группе пневмония развилась лишь у 11 пациентов из 56, что составило 19,6%. Таким образом, включение в стандартный протокол профилактики ВАП превентивного введения амброксола у пациентов основной группы привело к статистически достоверному, значительному снижению частоты развития ВАП с 60,9% до 19,6%, при $P < 0,001$. При этом в основной группе при сравнении с контрольной группой произошло статистически достоверное снижение частоты развития ВАП во всех подгруппах (А, В, С) (рис.1), т.е. у пациентов с различной продолжительностью ИВЛ. Наибольшее снижение произошло в подгруппе С (с 82,4% до 28,6%), которая являлась самой тяжелой в отношении риска возникновения ВАП и неблагоприятных исходов вследствие этого. Мы объясняем это тем, что у пациентов подгруппы С (с искусственной респираторной поддержкой более 10 дней) патологические изменения в легких, вызываемые проведением ИВЛ проявляются в наибольшей степени и следовательно, их коррекция именно у этой категории больных наиболее значима и результативна.

Риск развития ВАП прогрессивно возрастает по мере увеличения длительности ИВЛ, что наглядно видно на рисунке 1. Динамика роста частоты развития ВАП по мере увеличения продолжительности респираторной поддержки представлена также на рисунке 2.

Рисунок 1. Частота развития ВАП в подгруппах с различной длительностью ИВЛ.

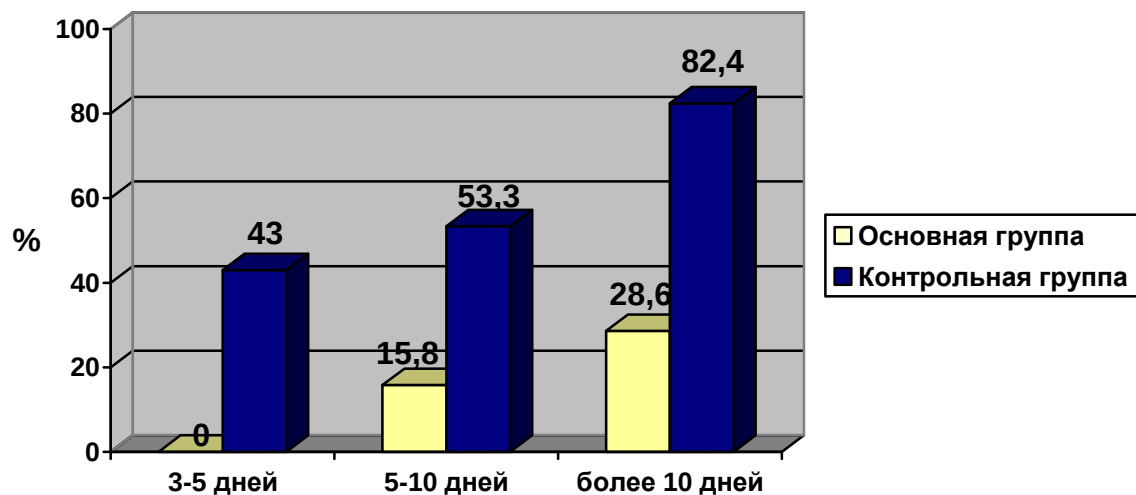
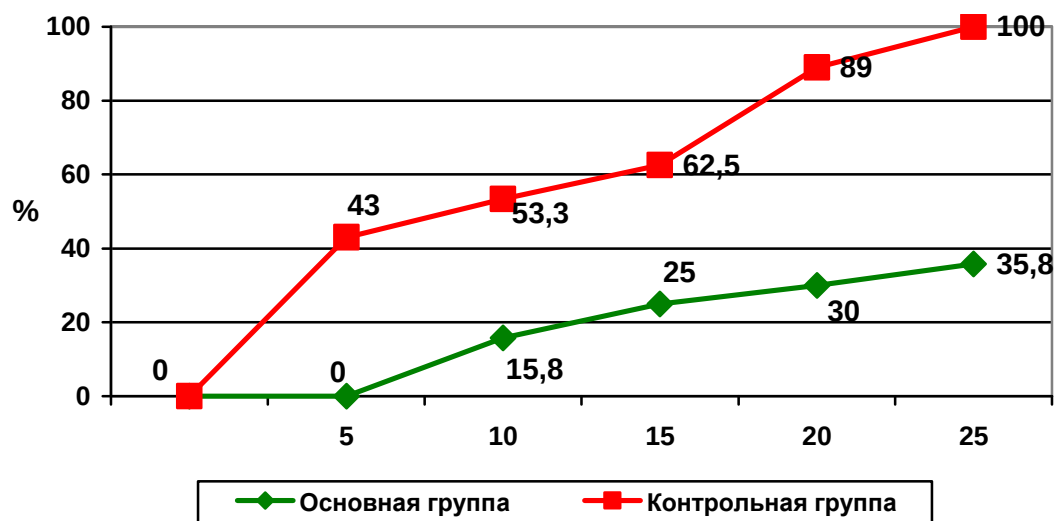


Рисунок 2. Динамика роста частоты развития ВАП в различных подгруппах по мере увеличения длительности ИВЛ.



сутки проведения искусственной респираторной поддержки

В результате анализа различных осложнений и особенностей до-, интра-, и послеоперационного периода, были выявлены факторы, влияние которых оказалось наиболее значимым для ВАП. Для

подтверждения детерминирующего действия факторов на развитие ВАП был проведен анализ корреляционной связи (см. таб.2).

Таблица 2. Корреляционно-регрессивный анализ между частотой развития ВАП и факторами риска развития ВАП.

Факторы риска	Коэффициент корреляции Спирмена R	Оценка степени корреляционной связи
Сепсис	0,78	Сильная
ПОН	0,72	Сильная
ОСН с КТП адреналином >0,1мкг/кг/мин	0,4	Средняя
СОПЛ	Менее 0,3	Слабая

Коэффициент Спирмена (R): более 0,7- сильная связь; 0,3-0,7 –средняя; до 0,3- слабая связь.

Выявленные факторы, повышающие риск ВАП: сепсис, ПОН, выраженная ОСН, СОПЛ.

Обращает на себя внимание, что все выявленные факторы - это осложнения послеоперационного периода. Такие известные из литературы (по мнению ряда авторов) факторы риска, как ХОБЛ, кома, продолжительность ИК более 200 мин. в нашем исследовании достоверно значимого влияния на частоту ВАП не оказали. Также при сравнении частоты развития ВАП у пациентов с разной основной нозологией (ИБС, пороки клапанов, аневризма восходящего отдела аорты) достоверных отличий выявлено не было, несмотря на их различный исходный легочный статус. Таким образом, основное значение в плане риска ВАП для пациентов с продленной ИВЛ имеют послеоперационные осложнения и тяжесть течения послеоперационного периода, а не исходный диагноз и особенности оперативного вмешательства. Был проведен анализ, повлияло ли применение нашей методики превентивного введения амброксола в

основной группе на частоту развития ВАП у пациентов с наличием важных факторов риска ВАП. Результаты представлены в таблице.

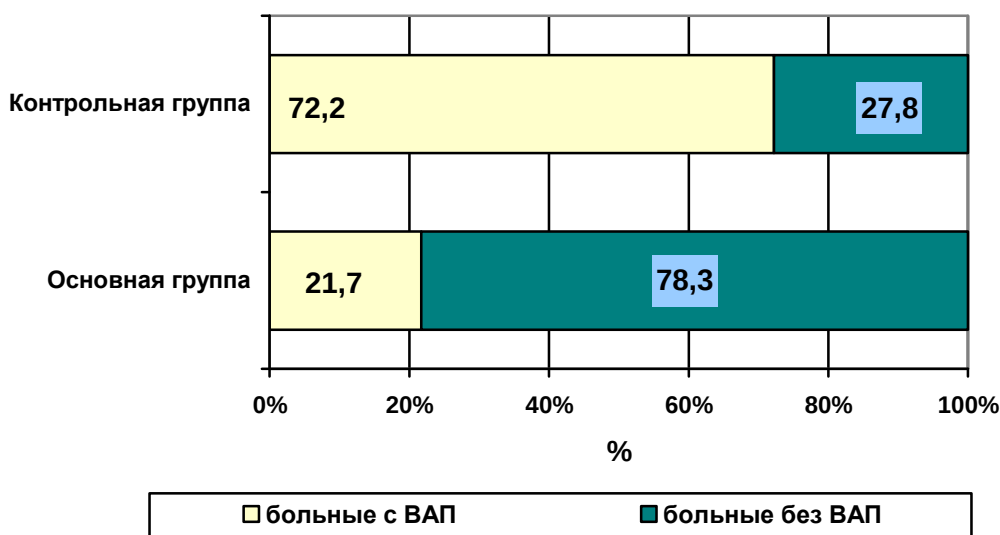
Таблица 3. Частота развития ВАП у пациентов с факторами риска ВАП.

Факторы риска ВАП	Частота развития ВАП		
	Контрольная группа	Основная группа	P
ПОН	88,2%	52,6%	0,0086**
Сепсис	80%	70%	0,3059
ОСН, с КТП адреналином более 0,1 мкг/кг/мин	66,7%	40%	0,0498*
СОПЛ	50%	54,5%	0,4136

Достоверно значимое снижение частоты развития ВАП в основной группе было отмечено у пациентов с ПОН и с выраженной сердечной недостаточностью, требующей больших доз кардиотонической поддержки. При наличии у пациентов сепсиса и СОПЛ снижения частоты ВАП не произошло. Возможно, это связано с тем, что при септическом состоянии факторы инфекционной агрессии становятся настолько сильны, а факторы защиты настолько неадекватны, что коррекция патологических изменений, вызываемых в легких проведением ИВЛ, не приносит должного результата. При развитии СОПЛ происходит выраженное поражение легочной ткани, альвеолярно-сурфактантного комплекса, отчего в значительной степени страдают местные механизмы противоинфекционной защиты легких. Несмотря на протективное воздействие амброксола на систему сурфактанта, степень повреждения его при СОПЛ настолько серьезна, что требуются уже другие методы терапии.

У пациентов, вошедших в исследование были определены и проанализированы показатели летальности. Уровень смертности больных с ВАП в обеих группах практически не отличался и составил почти половину всех заболевших (45,5% и 46,4% в основной и контрольной группах, соответственно), что является подтверждением того, что развитие ВАП всегда связано с высоким уровнем летальности. Показатели общей летальности в обеих группах статистически не отличались (41,1% и 39,1% в основной и контрольной группах, соответственно). В нашем исследовании снижение частоты развития ВАП в основной группе не повлияло на показатели общей летальности, т.к. у больных основной группы ввиду их тяжести, развивались другие серьезнейшие осложнения, которые приводили их к смерти. Это подтверждает анализ структуры общей летальности, наглядно показанной на рисунке 3.

Рисунок 3. Структура общей летальности.



Было отмечено, что в основной группе лишь 21,7% из всех погибших имели пневмонию, а причины тяжелого состояния большинства этих больных и их смерти, которые оказали влияние на формирование летальности в этой группе, были другие. В контрольной группе,

напротив, подавляющее большинство умерших (72,2%) имело ВАП, из чего можно сделать вывод, что в этой группе ВАП сыграла значительную роль в формировании общей летальности. Итак, несмотря на отсутствие снижения общей летальности в группе больных получавших амброксол, влияние ВАП на формирование летальности в этой группе больных значительно снизилось ($P < 0,001$).

Анализ этиологического спектра ВАП показал, что главенствующая роль в развитии ВАП принадлежала двум видам грамотрицательных неферментирующих бактерий: *Ps. Aeruginosa* и *Acinetobacter spp.* - 40% в контрольной группе и 62,5% в основной. Вклад проблемного грамположительного микроорганизма – MRSA оказался скромнее - 13,3% в контрольной группе и 18,8% в основной группе. Были замечены некоторые отличия в этиологическом спектре основной и контрольной групп. В основной группе отсутствовали такие возбудители, как *Str. Pneumoniae*, MSSA. По видимому это было связано с тем, что в группе больных с превентивным введением амброксола в подгруппе А (3-5 дней ИВЛ) ни одной ВАП обнаружено не было, а эти возбудители по данным литературы характерны в основном для ранних ВАП. Что касается остальных возбудителей, то существенных и достоверных отличий в этиологическом спектре ВАП между основной и контрольной группами обнаружено не было.

Пациенты, вошедшие в наше исследование были представлены в значительной мере больными с длительной ИВЛ. Максимальная продолжительность ИВЛ в опытной группе, где применялся амброксол, составила 91 сутки. Мы отметили хорошую переносимость амброксола при столь длительном введении. Аллергических реакций, а также выраженных побочных эффектов,

появление которых можно было бы связать с применением амброксола, обнаружено не было.

Для более полной оценки эффективности предлагаемого нами метода профилактики ВАП необходимо проведение дальнейших исследований не только у кардиохирургических пациентов, но и у других категорий реанимационных больных, которым проводится длительная ИВЛ.

Выводы

1. Данный метод превентивного применения парентеральной формы амброксола, направленный на коррекцию патологических изменений, происходящих в легких вследствие проведения искусственной респираторной поддержки, является патогенетически обоснованным, высокоэффективным методом профилактики ВАП, приводящим к достоверному значительному снижению частоты развития этого инфекционного осложнения у взрослых больных после операций на открытом сердце в условиях ИК, находящихся на ИВЛ более 48 часов.

2. Представленный метод профилактики ВАП предупреждает развитие этого вида пневмоний у различных по продолжительности искусственной респираторной поддержки групп пациентов. Наибольшую эффективность данный метод показал у группы пациентов с продолжительностью ИВЛ более 10 суток, являющихся самыми проблемными в отношении ВАП.

3. Риск развития ВАП прогрессивно возрастает по мере увеличения длительности ИВЛ. Дополнительными факторами, увеличивающими степень риска развития ВАП у больных, перенесших вмешательство на открытом сердце в условиях ИК, являются послеоперационные осложнения: ПОН, сепсис, выраженная сердечная недостаточность

(требующая кардиотонической поддержки адреналином, превышающей 0,1 мкг/кг/мин), СОПЛ.

4. Уже развившаяся ВАП всегда связана с высоким уровнем летальности. Профилактика развития ВАП является эффективным способом снижения летальности, связанной с ВАП. Представленный метод профилактики позволяет достоверно снизить влияние ВАП на формирование общей летальности в ОРИТ.

Практические рекомендации

1. Разработанный метод профилактики ВАП с помощью превентивного введения парентеральной формы амброксола может быть рекомендован к использованию у взрослых пациентов ОРИТ, которым проводится продолженная ИВЛ (свыше 48 ч), в течении всего времени искусственной респираторной поддержки. Противопоказанием является индивидуальная непереносимость препарата, выражающаяся в виде различных аллергических реакций.

2. Особого внимания заслуживает применение данной методики в схеме послеоперационного ведения больных, перенесших операцию на открытом сердце в условиях ИК и получающих продленную ИВЛ, т.к. амброксол воздействует на основной «субстрат» послеоперационных легочных осложнений у этой категории больных – повреждение сурфактантной системы.

3. Непременным условием эффективного использования данного метода профилактики является регулярная, систематическая, адекватная санация трахеобронхиального дерева для удаления образующегося секрета, что является обязательным компонентом ухода за интубированным пациентом.

4. Развитие на фоне проведения продленной ИВЛ таких осложнений, дополнительно увеличивающих степень риска ВАП, как ПОН, сепсис,

выраженная сердечная недостаточность, СОПЛ должно сопровождаться более высоким уровнем динамического наблюдения и мониторинга за больным в плане своевременной диагностики развивающейся нозокомиальной пневмонии. В этих случаях рекомендуется изменить исходную схему профилактического режима применения амброксола (по 15 мг 3 раза в сутки в/в) на следующую схему – по 30 мг 4 раза в сутки в/в.

5.Использование превентивного введения амброксола в совокупности с другими методами профилактики ВАП, направленными на улучшение дренажно-очистительной функции легких и поддержание проходимости дыхательных путей, приводит к существенному повышению эффективности этих методов.

6.Наибольшей эффективности разработанного метода предупреждения ВАП можно достичь при использовании его в комплексе со стандартными профилактическими мероприятиями, а также с грамотным подходом к использованию антибактериальных препаратов для профилактики и лечения больных, с постоянным мониторингом микробиологической ситуации в отделении и стационаре.

Список опубликованных автором работ по теме диссертации:

1. Никитин, Е.С. Профилактика вентилятор-ассоциированной пневмонии после операций реваскуляризации миокарда / Никитин Е.С., Жадин М.М., Лобачева Г.В., Елисеева Е.П., Николаева Е.Е., Макрушин И.М. // Лечащий врач. – 2004. - №8.-С. 74-75.
2. Никитин, Е.С. Предупреждение вентилятор-ассоциированной пневмонии у больных после операций на сердце с искусственным кровообращением / Никитин Е.С., Жадин М.М., Лобачева Е.В.,

Елисеева Е.П., Макрушин И.М, Николаева Е.Е. // Клиническая физиология кровообращения.- 2005.-№2-С.46-51.

3. Никитин, Е.С. Нозокомиальная пневмония: профилактика у больных после операций реваскуляризации миокарда, находящихся на искусственной вентиляции легких свыше 48 часов / Никитин Е.С., Жадин М.М., Лобачева Е.В., Елисеева Е.П., Макрушин И.М, Николаева Е.Е. // Материалы Второго съезда Ассоциации анестезиологов-реаниматологов Центрального Федерального округа: «Экстренная анестезиология и интенсивная терапия послеоперационного периода. – 2005.- Москва- С.75.

4. Никитин, Е.С. Этиология, патогенез и новое направление в лечении острого респираторного дистресс-синдрома / Никитин Е.С., Лобачева Е.В., Климович Л.Г., Жадин М.М., Елисеева Е.П., Колесникова Е.А., Трутко И.Г. // Клиническая физиология кровообращения.- 2005.- №4- С.59-64.

5. Никитин, Е.С. Лечение острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) / Никитин Е.С., Лобачева Е.В., Николаева Е.Е., Жадин М.М., Елисеева Е.П., Макрушин И.М. // Бюллетень НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН Материалы Девятой Ежегодной сессии Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН с Всероссийской конференцией молодых ученых. Москва, Россия – 2005.- том 6.- №3.- С.126.

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