

**Ибадов Р.А., Шаниева З.А., Арифжанов А.Ш., Эшонходжаев О.Д.,
Стрижков Н.А., Комиренко П.Г., Мансуров З.Н.**

**ОРИГИНАЛЬНЫЕ БИОТЕХНОЛОГИИ В ПРОФИЛАКТИКЕ И
ЛЕЧЕНИИ БРОНХОЛЕГОЧНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ
НАХОДЯЩИХСЯ НА ПРОЛОНГИРОВАННОЙ ИВЛ.**

(Республиканский Специализированный Центр Хирургии им.ак.В.Вахидова,
Ташкент, Узбекистан)

R.A. Ibadov, Z.A. Shanieva, A.Sh. Arifjanov, A.D. Eshonhodjaev, N.A. Strijkov,

P.G. Komirenko, Z.N. Mansurov, N.B. Ospanov

Abstract We analysed the spectrum of microbial agents causing bronchial-pulmonary complications in 58 patients who underwent various surgical interventions and were supported by long-term artificial ventilation of lungs. “FarGALS”, a medication with high antimicrobial activity developed and produced at V.Vakhidov Republican Specialised Centre of Surgery, was used for the first time in the nebuliser therapy. In comparison with other antimicrobial agents, the use of “FarGALS” has reduced complications of long-period artificial ventilation, justifying further investigations of this medication for the use in nebuliser therapy by intensive care units (ICU).

Keywords Anti-microbial treatment • Intensive care • Nebuliser therapy

Актуальность проблемы. С длительностью искусственной вентиляции легких повышается риск возникновения пневмонии. Так, по данным эпидемиологического исследования ЕРІС II (Россия), в которое были включены более 14 тыс. пациентов ОРИТ, продемонстрировали, что каждый второй больной имеет признаки инфекции. При этом у 70% больных источником инфекции являются легкие [2]. Среди факторов, определяющих этиологическую структуру бронхолегочных осложнений, прежде всего, следует выделить предшествующую антимикробную терапию и продолжительность ИВЛ [11]. Так, по Engelgart, только 20% нозокомиальных пневмоний имели экзогенное происхождение. Важную роль играет транслокация условно-патогенных бактерий из желудочно-кишечного тракта. При различных критических состояниях развивается ишемия кишечной стенки, нарушаются моторная и барьерная функции кишечника. В этих

условиях происходит проникновение бактерий и их токсинов в порталный и системный кровоток. Наряду с этим отмечается ретроградная колонизация вышележащих отделов кишечной трубки. Реальным также представляется и лимфогематогенный путь распространения бактерий из экстрапульмональных очагов инфекции.

Убедительно доказано, ранняя адекватная эмпирическая антибиотикотерапия (АБТ) при ПИВЛ существенно снижает риск развития ВАП и неблагоприятного исхода [3].

Немаловажной и актуальной остается проблема профилактики рубцовых стенозов трахеи возникающих после длительной ИВЛ. Этиопатогенетически установлено, что в результате ишемии слизистой трахеи в зоне локализации раздувной манжетки интубационной трубки развиваются грануляционные и рубцовые стриктуры [2]. Нарушение экспекторации гнойной мокроты из трахеобронхиального дерева при наличии стеноза трахеи усугубляет течение процесса, в зоне повреждения слизистой трахеи возникает патологический очаг с присоединением назокомиальной инфекции.

Правильный выбор схемы эмпирической АБТ имеет принципиальное значение, но и многообразие причин острой дыхательной недостаточности, различия в тяжести исходного статуса больных, особенности предшествующей АБТ самым существенным образом влияют на этиологию гнойно-воспалительных заболеваний легких и делают его затруднительным, поэтому поиск эффективных средств в профилактике и лечении остается актуальной проблемой в современной реаниматологии.

Цель исследования: Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности разработанных алгоритмов прогнозирования, антибиотикопрофилактики и лечения бронхолегочных осложнений в условиях пролонгированной ИВЛ.

Материалы и методы. Материалом для исследования послужили результаты бактериологических исследований посевов из трахеи, зева, промывных вод бронхов 58 оперированных больных, находившихся на ПИВЛ за 2010-2011-2012 (I-IX мес.) гг. в отделении реанимации РСЦХ им.академика В.Вахидова. Все больные были разделены на две группы: в основную группу включены больные, у которых применялся отечественный препарат «ФарГАЛС» (в разведении 1:4) в виде небулайзерной терапии и бронхиального лаважа проводимого через инструментальный канал фибробронхоскопа (37 больных), в контрольную группу включены пациенты, пролеченные традиционными методами (небулайзер с антибактериальными препаратами, бронхолитики и муколитики – 21 больных). Средний возраст больных составил $37,3 \pm 12,6$ лет. В исследование включены больные после различных операций, характер которых отражен в таблице 1.

Таблица 1

Характер выполненных хирургических вмешательств у больных, находившихся в послеоперационном периоде на пролонгированной искусственной вентиляции легких

Вид оперативного вмешательства	Группы				ВСЕГО	
	Основная		Контрольная			
	абс.	%	абс.	%		
Протезирование митрального клапана	8	21,6%	6	28,4%	14	24,2%
Аортокоронарное шунтирование	10	27,0%	5	24,0%	15	25,8%
Протезирование нисходящей части аорты	4	10,8%	3	14,3%	7	12,0%
Миостения генерализованная форма с нарушением ФВД	2	5,4%	2	9,5%	4	7,0%
Нижняя лобэктомия	4	10,8%	2	9,5%	6	10,3%
СПО резекции тонкого кишечника, осложнённой перитонитом	9	24,3%	3	14,3%	12	20,7%
ИТОГО	37	100,0%	21	100,0%	58	100,0%

Видовую специфичность выделенных микроорганизмов определяли с помощью общепринятых методов с использованием идентификационных сред (производство “HiMedia”, Индия). Чувствительность микроорганизмов к антибиотикам: цефалоспорины, аминогликозиды, тетрациклины, фторхинолоны, карбапенемы, полимиксин и т.д., а также к противогрибковым препаратам – определяли методом диффузии в агар из дисков. Антимикробную активность биотехнологического препарата, местного применения, «ФарГАЛС» в отношении полирезистентных госпитальных штаммов определяли методом диффузии в агар. Учет полученных результатов заключался в измерении диаметров зон ингибиции роста тест-культур вокруг лунок. При зонах до 10 мм включительно культуры считали устойчивыми, при зонах 11-14 мм – умеренно-устойчивыми, при зонах 15 мм и выше – чувствительными.

По фармацевтическим свойствам препарат относится к антисептическим и ранозаживляющим средствам. «ФарГАЛС» обладает широким спектром антимикробного действия (активен в отношении грамположительных и грамотрицательных, аэробных и анаэробных, неспорообразующих и спорообразующих бактерий и т.д., грибов рода *Candida*, а также *Helicobacter pylori*). Результаты клинических исследований показали, что препарат «ФарГАЛС» может применяться в качестве антимикробного агента наружно при лечении гнойно-некротических процессов, обладает выраженным антибактериальным и некролитическим действием, ускоряет очищение гнойных ран и появление грануляционных тканей, уменьшает

обсемененность тканей, обеспечивает более высокую скорость заживления, обладает выраженным местным противовоспалительным действием.

Результаты исследования. Всего исследованы 340 проб клинического материала, из которых в 136 (40,0%) пробах были выделены различные виды микроорганизмов (таблица 2).

Таблица 2.

Распределение выделенной микрофлоры в зависимости от вида биоматериала

Возбудитель	Биоматериал					
	смывы из зева		ПВБ		из трахеи	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>Acinetobacter</i> spp.	3	2,2%	2	1,5%	21	15,4%
<i>Esherichia coli</i>	2	1,5%	3	2,2%	15	11,0%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	2,2%	1	0,7%	11	8,0%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	1,5%	4	3,0%	11	8,0%
<i>Staphylococcus aureus</i>	4	3,0%	2	1,5%	5	3,6%
<i>Staphylococcus</i> spp.	4	3,0%	1	0,7%	7	5,0%
гр.р. <i>Candida</i>	19	14,0%	2	1,5%	14	10,3%

Анализ исследования различных видов биоматериалов выявил высеваемость: в основной группе (из 88 положительных проб) - из зева - 21 (23,8%), промывных вод бронхов - 9 (10,2%), трахеи - 58 (66,0%), в контрольной группе (из 48 положительных проб) - из зева - 16 (33,3%), промывных вод бронхов - 6 (12,5%), трахеи - 26 (54,2%).

Из выделенных штаммов наиболее часто встречалась *Candida* spp. – 25,7%, *Acinetobacter* spp. – 19,0%, *Esherichia coli* – 14,7%, *Pseudomonas aeruginosa* – 12,5% (рис. 1).

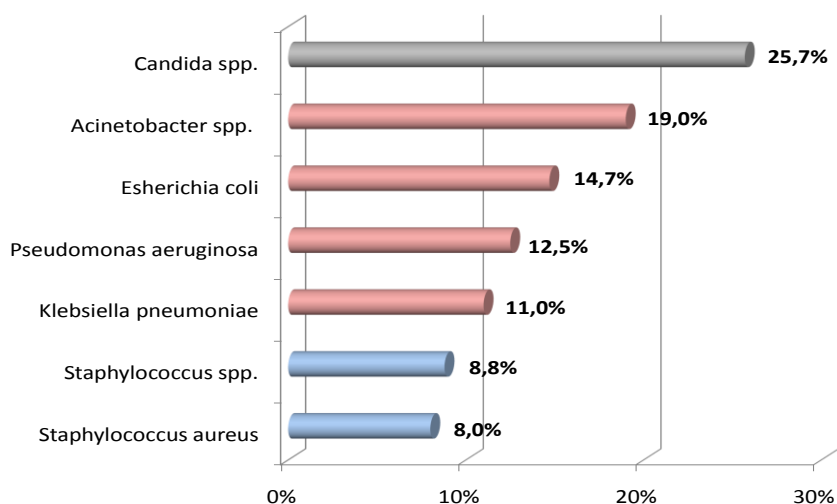


Рисунок 1. Спектр выделенных микроорганизмов у больных, находящихся на ПИВЛ

Анализ антибиотикограмм выделенных культур у больных на ПИВЛ, показывает высокую резистентность к широкому ряду антибиотиков, а именно: *Acinetobacter* spp. – высокая резистентность ко всем антибиотикам, кроме имипенема (0%-резистентных штаммов), полимиксина (0%-резистентных штаммов) и тетрациклинов (7-15,4% резистентных штамма). *Esherichia coli* – в ее отношении активны имипенем (10,5%-резистентных штаммов), полимиксин (10,5%-резистентных штаммов), амикацин (31,5%-резистентных штаммов) и цефоперазон/сульбактам (31,5%-резистентных штаммов). *Klebsiella pneumoniae* была чувствительна к имипенему (0%-резистентных штаммов), полимиксину (0%-резистентных штаммов), амикацину (0%-резистентных штаммов), офлоксацину (40,0%-резистентных штаммов) и ингибиторзащищенным антибиотикам – цефоперазон/сульбактаму (40,0%-резистентных штаммов), пиперациллин/тазобактаму (40,0%-резистентных штаммов).

Staphylococcus aureus был чувствителен к цефалоспорином III поколения (цефотаксим, цефтриаксон, цефоперазон) и тетрациклином – 36,3% резистентных штаммов. К цефоперазон/сульбактаму и ванкомицину резистентных штаммов не было. *Staphylococcus* spp. проявлял хорошую чувствительность к широкому ряду антибиотиков.

Анализ чувствительности грибов *p.Candida* к антимикотикам показал: нитроксилину – 11,4% резистентных штаммов, амфотерицину и флуконазолу – 48,5% резистентных штаммов, тербинафину – 51,4% резистентных штаммов.

Анализ антимикробной активности препарата «ФарГАЛС» в отношении всех протестированных культур (грамположительная микрофлора, грамотрицательная микрофлора, грибы), показало высокую чувствительность (таблица 3).

Таблица 3.

Уровень резистентности выделенных возбудителей к антимикробным препаратам

Антибиотик/ Микроорганизм	<i>Acinetobacter</i> spp.	<i>Esherichia coli</i>	<i>Klebsiella</i> <i>pneumoniae</i>	<i>Pseudomonas</i> <i>aeruginosa</i>	<i>Staphylococcus</i> <i>aureus</i>	<i>Staphylococcus</i> spp.	<i>gr.p.Candida</i>
Амикацин	92,3%	31,5%	0,0%	23,5%	63,6%	16,6%	*
Гентамицин	77%	79,0%	100,0%	23,5%	63,6%	33,3%	*
Имипенем	0,0%	10,5%	0,0%	0,0%	-	-	*
Офлоксацин	92,3%	100,0%	40,0%	35,3%	63,6%	16,6%	*
Ципрофлоксацин	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	72,7%	33,3%	*
Цефотаксим	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	36,3%	41,6%	*
Цефтазидим	100,0%	100,0%	100,0%	76,4%	100,0%	75,0%	*
Цефтриаксон	92,3%	100,0%	100,0%	100,0%	36,3%	16,6%	*

Цефоперазон	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	36,3%	25,0%	*
Цефоперазон/ сульбактам	61,5%	31,5%	40,0%	35,3%	0,0%	8,3%	*
Пиперациллин/ тазобактам	92,3%	100,0%	40,0%	100,0%	-	-	*
Тетрациклин	7,7%	100,0%	60,0%	100,0%	36,3%	33,3%	*
Доксициклин	15,4%	100,0%	100,0%	100,0%	36,3%	33,3%	*
Полимиксин	0,0%	10,5%	0,0%	0,0%	*	*	*
Ванкомицин	*	*	*	*	0,0%	0,0%	*
Нитроксолин	*	*	*	*	*	*	11,4%
Тербинафин	*	*	*	*	*	*	51,4%
Амфотерицин	*	*	*	*	*	*	48,5%
Флуконазол	*	*	*	*	*	*	48,5%
ФарГАЛС	3,8%	5,2%	6,6%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%

Примечание: *-природная устойчивость

Анализ постоянного мониторингования и применения разработанных алгоритмов прогнозирования, схем антибиотикопрофилактики и лечения бронхолегочных осложнений в условиях пролонгированной ИВЛ, позволяет снизить его частоту (рис. 2).

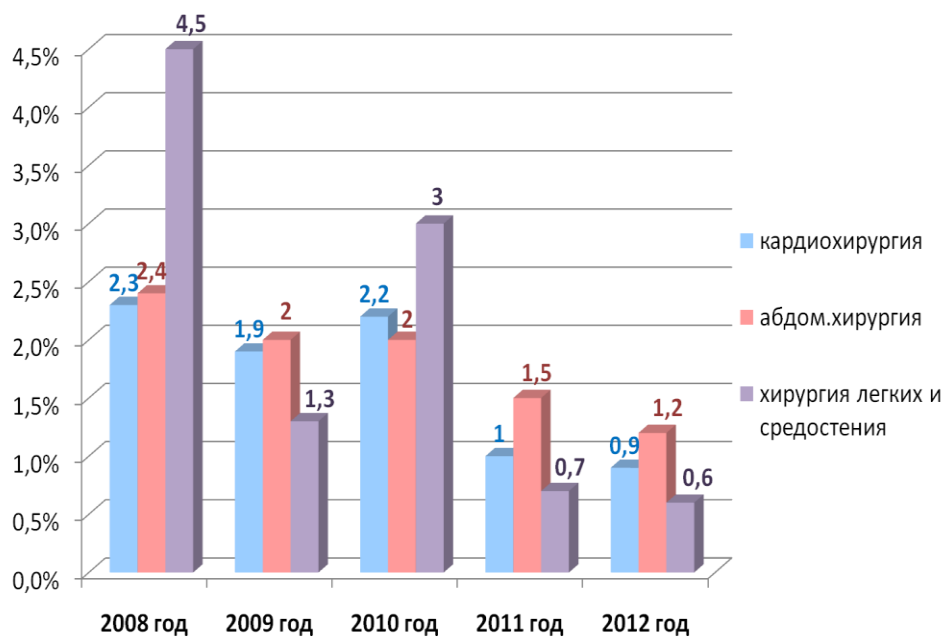


Рисунок 2. Частота гнойно-воспалительных осложнений у больных, находящихся на ПИВЛ (%)

Из материала больных, за исследованный период (2008-2012 гг.), находящихся на ПИВЛ, наблюдается тенденция преваляирования высевания грамотрицательной микрофлоры и расширение спектра выделяемых культур (рис.3).

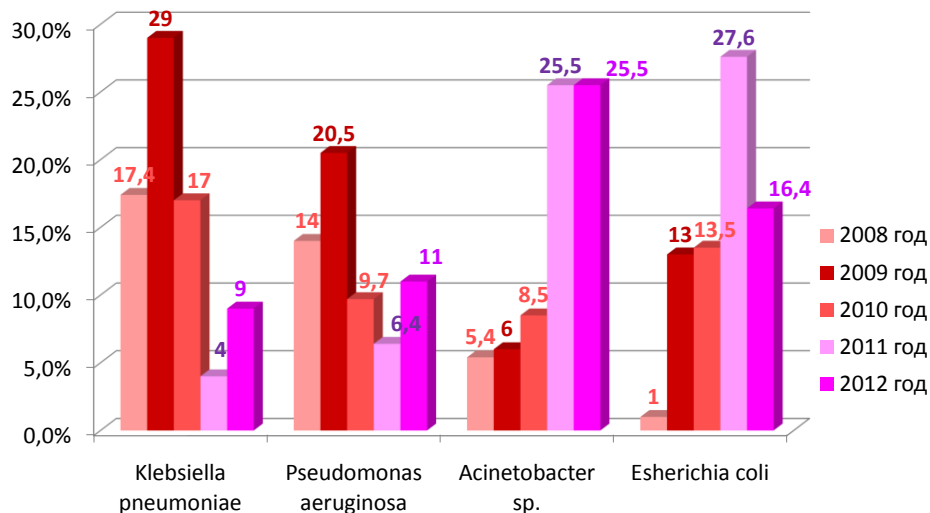


Рисунок 3. Высеваемость наиболее значимых возбудителей гнойно-септических осложнений в ОРИТ (%)



Рис. 4. – Эндофото. Больной С., 49 лет. на ИВЛ. Эрозивно-геморрагический эндобронхит, кровоточащие эрозии на слизистой карины, главных и долевых бронхов.



Рис. 5. – Эндофото. Больной С., 49 лет. 6-е сутки на ИВЛ.

Как видно на рисунках до и после проведения фибробронхокопического лаважа с применением препарата «ФарГАЛС» на 6-е сутки у больного находящегося на продленной ИВЛ, зоны эрозий слизистой покрыты фибрином, идет тенденция к эпителизации слизистой оболочки (рис. 4, 5).

Таким образом, за исследованный период, из материала больных находящихся на ПИВЛ, наблюдается тенденция превалирования высевания грамотрицательной микрофлоры и расширение спектра выделяемых культур, выделенные культуры грамотрицательной микрофлоры являются резистентными в отношении широкого ряда антибиотиков, клиническое улучшение при использовании «ФарГАЛСа» наступало уже после 2-3 дней. Частота специфических бронхолегочных осложнений была ниже в основной группе и не превысила 8% против 23% в контрольной группе. Сроки клинического выздоровления составили 5-6 дней, тогда как при традиционной 8-10 дней.

Выводы.

У больных, находящихся на пролонгированной искусственной вентиляции легких, выявлена тенденция превалирования высевания грамотрицательной микрофлоры, причем за последние два года расширяется спектр выделяемой полирезистентной флоры. Выделенные культуры грамотрицательной микрофлоры являются резистентными в отношении широкого ряда антибактериальных препаратов.

Анализ антимикробной активности отечественного препарата «ФарГАЛС» в отношении всех протестированных культур (грамположительная микрофлора, грамотрицательная микрофлора, грибы), показывает высокую чувствительность.

Включение в комплекс послеоперационной профилактики и лечения гнойно-воспалительных заболеваний легких у больных, находящихся на пролонгированной искусственной вентиляции легких препарата «ФарГАЛС» в виде небулайзерной терапии и фибробронхоскопического бронхиального лаважа, позволяет снизить частоту ранних и поздних специфических бронхолегочных осложнений с 23% до 8%, добиться клинического

улучшения состояния больных уже на 2-3 сутки и сократить сроки выздоровления с 8-10 до 5-6 суток.

Высокая активность отечественного препарата «ФарГАЛС» против полирезистентных штаммов возбудителей обуславливает целесообразность его дальнейшего изучения и применения у больных находящихся на ПИВЛ.

Список литературы.

1. Баженов Л.Г., Мустамов А.Н., Ёкубжонов Ф.Т., Баженова С.С., Шаниева З.А. Антимикробная активность нового биотехнологического препарата «ФарГАЛС» и перспективы его клинического применения // Bulletin of the international scientific surgical association. 2008. Vol.3. №1. P. 23-25.

2. Выжигина М.А., Гудовский Л.М., Паршин В.Д., Русаков М.А. Постреанимационные рубцовые стенозы трахеи в результате пролонгированной ИВЛ: причины, профилактика и первая неотложная помощь // Анестезиол. и реаниматол. – М., 2004. - №3. С-33-37.

3. Проценко Д.Н., Белоцерковский Б.З. Нозокомиальная пневмония: состояние проблемы // Инфекции в хирургии. Том 7, Приложение №1, 2009; 6-10.

4. Руднов В.А. Проблема вентилятор-ассоциированной пневмонии // Университеты практического врача. Медицинский альманах. Антимикробная терапия тяжелых инфекций в стационарах. Выпуск 2. 2009; 59-73.

5. Boe J, Dennis JH, O'Driscoll BR. European Respiratory Society Guidelines on the use of nebulizers. Eur Respir J 2001; 18: 228-42.

6. Cook D. Ventilator-associated pneumonia: perspectives on the burden illness. Intensive Care Med 2000; 26(Suppl.1): 31-7.

7. Frutos -Vivar F., Esteban A. When to wean from a ventilator: An evidence-based strategy. Cleveland Clinic Journal of Medicine. 2003. Vol. 70, N 5. P. 383-398.

8. Gerald C. Smaldone, MD PhD, Lorraine Morra, BS. Under this protocol the OMRON Prototype nebulizer was tested. Budesonide output and particle size distribution of the Nebulizer was measured. Stony Brook Heath Science Center Stony Brook. New York 11794-8172. February 2003.

9. Kollef M.H. Ventilator-associated pneumonia: the importance of initial empiric antibiotic selection. Infect Med 2000; 17:278-83.

10. MacIntyre N. R., Cook D. J., Ely W. E., Epstein S. K., Fink J. B., Heffner J. E., Hess D., Hubmayer R. D., Scheinhorn D. J. Evidence-Based Guidelines for Weaning and Discontinuing Ventilatory Support. Chest. 2001. Vol. 120, N 6. P. 375-395.

11. Skyler JS, Weinstock RS, Pascin P et al. Use of Inhaled Insulin in a Basal/Bolus Insulin Regimen in Type 1 Diabetic Subjects. Diabetes Care, 2005; 28 (7): 1630-5.

12. Trouillet J.L., Chastre J., Vuagnant A. et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug resistant bacteria. Am Rev Resp Crit Care Med 1998; 157:531 - 539. 3