УДК 616.61-78

ПРИМЕНЕНИЕ РЕТРОСТЕРНАЛЬНЫХ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ ИНЪЕКЦИЙ И ГЕМОДИАФИЛЬТРАЦИИ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ВЕНТИЛЯТОР-АССОЦИИРОВАННЫХ ПНЕВМОНИЙ

Смагин А.А., Хабаров Д.В., Демура А.Ю., Кочеткова М.В.

Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии, Новосибирск, e-mail: dx_@bk.ru

Вентилятор-ассоциированная пневмония (ВАП) – важный фактор, определяющих уровень летальности в ОРИТ. Во всем мире лечение больных с ВАП является огромной проблемой. Цель исследования – оценить эффективность гемодиафильтрации, а также применения ретростернального введения лекарственных средств, в комплексном лечении пациентов с вентилятор-ассоциированными пневмониями и связанным с ней сепсисом. Применение заместительной почечной терапии и ретростернальных инъекций у пациентов с ВАП приводило к более быстрому снижению эндотоксикоза и коррекции полиорганной дисфункции за счёт клиренса ключевых медиаторов сепсиса и, как следствие, нормализации функций собственных детоксикационных систем организма (печени и почек) и уменьшению проявлений гемодинамических дисфункций. Эффективность ретростернальных интерстициальных инъекций достигается за счет длительно удерживающейся ингибирующей концентрации препаратов в очаге воспаления; отсутствием быстрой экскреции антибиотика при данном пути введения.

Ключевые слова: вентилятор-ассоциированная пневмония, заместительная почечная терапия, ретростернальные инъекции

USE OF RETROSTERNAL INTERSTITIAL INJECTION AND HEMODIAFILTRATION IN THE TREATMENT OF VENTILATOR-ASSOCIATED PNEUMONIA

Smagin A.A., Khabarov D.V., Demura A.U., Kochetkova M.V.

State Institution Research Center for clinical and experimental lymphology, Novosibirsk, e-mail: dx_@bk.ru

Ventilator-associated pneumonia (VAP) – is important factor in determining the level of mortality in the ICU. Throughout the world, the treatment of patients with VAP is a huge problem. The aim of the study – to evaluate the effectiveness of hemodiafiltration and the use of retrosternal administering drugs in treatment of patients with ventilator-associated pneumonia (VAP) and related sepsis. The use of renal replacement therapy in CVVHDF mode and retrosternal injections in patients with VAP has led to a more rapid decrease in endotoxemia and multiorgan dysfunction correction due to the clearance of the key sepsis mediators and consequently, normalization functions own detoxification systems of the body (liver and kidney) and reduced hemodynamic manifestations dysfunction. Efficiency of retrosternal interstitial injection is achieved by long hold inhibitory concentration of drugs in the inflammation; lack of rapid excretion of the antibiotic by this route of administration.

Keywords: ventilator-associated pneumonia, renal replacement therapies, retrosternal injection

Вентилятор-ассоциированная пневмония (ВАП) – важный фактор, определяющих уровень летальности в ОРИТ. Во всем мире лечение больных с ВАП является огромной проблемой. Это связано с особенностями возбудителей, вызывающих развитие ВАП, среди которых преобладают представители проблемной госпитальной микрофлоры, а также с исходной тяжестью состояния пациентов ОРИТ. Частота ВАЛ колеблется от 9 до 60% (в зависимости от популяции больных, их степени тяжести и продолжительности ИВЛ). При этом, после 2-х недель проведения искусственной респираторной поддержки частота возникновения ВАЛ приближается к 80–100%. Летальность больных с ВАЛ высокая и достигает 25–80%. Исходя из вышесказанного высокую актуальность приобретает тема терапии ВАП и связанным с ней сепсисом.

Особый интерес представляет уровень свободной плазменной ДНК у пациентов при сепсисе. Согласно современным представлениям ДНК может освобождаться из апоптотических и некротических клеток, а также иметь бактериальную природу. Существуют исследования, в которых было установлено, что фрагменты бактериальной ДНК способны индуцировать синдром системной воспалительной реакции и септический шок так же как и бактериальные липополисахариды. Рядом исследований было показано, что именно уровень свободного ДНК является прогностическим критерием летального исхода при сепсисе. Увеличение концентрации свободной плазменной ДНК отмечается при различных заболеваниях, включая сепсис, травму, инсульт, онкологию.

Цель исследования – оценить эффективность гемодиафильтрации, а также

применения ретростернального введения лекарственных средств, в комплексном лечении пациентов с ВАП и связанным с ней сепсисом, с помощью определения динамики свободной плазменной ДНК и маркеров эндотоксикоза в течение проводимой терапии в ОРИТ.

Материалы и методы иисследования

В исследование проспективно было включено 40 больных с вентилятор-ассоциированной пневмонией, находившихся на стационарном лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии, в возрасте от 26 до 82 лет. Среди обследованных больных было 17 мужчины (57%) и 13 женщин (43%). Средний возраст мужчин составил 48,8 ± 13,4 года, а женщин – 52,3 ± 20,7 лет.

Критерии включения в исследование**:**

1. Наличие клинических и лабораторных признаков вентилятор-ассоциированной пневмонии.

2. Наличие признаков тяжёлого сепсиса/септического шока.

Критерии исключения из исследования**:**

1. Наличие злокачественных заболеваний.

2. Хроническая почечная, печеночная, сердечно-сосудистая недостаточности в стадии декомпенсации.

В зависимости от характера проводимой интенсивной терапии, пациенты с ВАП были распределены на две группы:

1 группа (основная) – больные с ВАП, получающие стандартную интенсивную терапию, дополненную заместительной почечной терапией и ретростернальными интерстициальными инъекциями – 20 человек.

2 группа (сравнения) – больные ВАП, получающие стандартную терапию – 20 человек.

В соответствии с целью и задачами работы, изучались клинические симптомы, показатели параклинических исследований, определялись маркёры эндотоксикоза. Оценка тяжести состояния осуществлялась момента поступления пациента в отделение реанимации и интенсивной терапии и в течение всего времени пребывания пациента в отделении. Исследование уровня ДНК в сыворотке крови производилось методом спектрофотометрии в ультрафиолетовой области спектра, в модификации А.С. Спирина.

Заместительную почечную терапию в режиме CVVHDF выполняли на специальном гемопроцессоре «Prismaflex» («Gambro», Швеция). Первые сеансы у пациентов в опытной группе начинались в течение первых суток с момента выявления ВАП в ОРИТ и в дальнейшем повторялись в зависимости от клинической картины заболевания и параклинических данных. Продолжительность процедуры составляла 21,4 + 13,5 часов. Всего за время исследования выполнено 62 сеанса CVVHDF. Терапию проводили с замещением более 46 мл*кг/ч.

Ретростернальные интерстициальные инъекции с целью профилактики ВАП начинались с первых суток проведения пациентам ИВЛ. Инъекции выполнялись в положении пациента лежа на спине. В области левой реберной дуги, на 1-2 см каудальнее вершины мечевидного отростка (точка Морфана) проводится вкол и внутрикожно вводят 0,5 – 1 мл 10% лидокаина до появления «лимонной корочки». Через 1–2 минуты в этом же месте кожу пунктируют внутримышечной иглой и под углом 10 – 15^0 к горизонтальной поверхности в направлении к яремной вырезке грудины продвигают иглу под мечевидный отросток на глубину 4 – 5 см. После выполнения аспирационной пробы производят ретростернальное введение лекарственной комплексной смеси. В состав смеси входят: гепарин 5000 ЕД, лидокаин 100 мг, дексаметазон 8 мг, цефтриаксон 2 гр. После выполнения инъекций пункционное отверстие заклеивают пластырем со спиртовым шариком. Смесь готовится непосредственно перед процедурой. Препараты, входящие в ее состав, в химическое взаимодействие не вступают.

Полученный цифровой материал был обработан с помощью вариационно-статистических методов путем расчета средней арифметической (M), стандартной ошибки среднего (σx). Различие показателей рассчитывалось методом разностной статистики по критерию Стьюдента и считалось достоверным при $p < 0,05$; при проверке статистической гипотезы о равенстве генеральных совокупностей для двух групп проводился дисперсионный анализ, после того, как нулевая гипотеза о равенстве всех средних отвергалась (при a = 0,05), использовался модифицированный критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ результатов исследования показал, что уровень свободной ДНК в 1 группе на фоне проводимой терапии с применением CVVHDF волнообразно снижался до 7-х суток до средних значений 28,4 ± 6,2, но учитывая тяжесть патологии, этот уровень к 14-м суткам сохранялся повышенным в 2,5 раза (26,2 + 6,3).

Во 2 группе снижение уровня ДНК происходило очень медленно, и к 14-м суткам оставалось повышенным в 4 раза (42,5 ± 15,5).

Волнообразное снижение уровня свободной плазменной ДНК у пациентов с тяжёлыми пневмониями в группе с применением заместительной почечной терапии, по времени чётко соответствовала проводимым сеансам CVVHDF.

Таким образом, исходный уровень плазменной ДНК также служил обоснованием для включения в терапию CVVHDF.

Применение методики ПЗПТ в режиме высокообъёмной CVVHDF в терапии пациентов с тяжелыми пневмониями позволяло в более ранние сроки корригировать органные нарушения за счёт «органопротективного» эффекта.

Динамика лабораторных показателей на фоне проводимой терапии у больных с вентилятор-ассоциированными пневмониями в выделенных группах больных

Как видно из табл. 1 уровень лейкоцитоза в 1 группе уменьшался более прогрессивно.

Таблица 1

Динамика показателей лейкоцитоза (*10^9/л) на фоне проводимой терапии в выделенных группах больных (м ± σ)

Группы больных	1 сутки	3 сутки	5 сутки	7 сутки
1 группа	12,7 ± 5,61	11,7 ± 4,6*	10,5 ± 4,6*	9,5 ± 4,1*
2 группа	12,3 ± 5,76	13,5 ± 4,8*	12,25 ± 4,4*	11,6 ± 5,58*

Примечание: * – статистически значимые различия между I и II группами (p < 0,05).

Таблица 2

Динамика уровня палочкоядерных нейтрофилов на фоне проводимой терапии в выделенных группах больных (м ± σ)

Группы больных	1 сутки	3 сутки	5 сутки	7 сутки
1 группа	11,7 ± 4,8	9,5 ± 6,4*	6,6 ± 5*	4,9 ± 1,7*
2 группа	11,8 ± 4,3	11,5 ± 7,33*	8,3 ± 5,5*	7,6 ± 4,9*

Примечание: * – статистически значимые различия между I и II группами (p < 0,05).

Таблица 3

Динамика уровня лактата на фоне проводимой терапии в выделенных группах больных (м ± σ)

Группы больных	1 сутки	3 сутки	5 сутки	7 сутки
1 группа	3,82 ± 1,37*	2,08 ± 0,84*	1,87 ± 0,67*	1,7 ± 0,65*
2 группа	4,01 ± 1,43*	2,71 ± 0,95*	2,76 ± 0,99*	2,2 ± 0,75*

Примечание: * – статистически значимые различия между I и II группами (p < 0,05).

Таблица 4

Динамика уровня pH крови на фоне проводимой терапии в выделенных группах больных (м ± σ)

Группы больных	1 сутки	3 сутки	5 сутки	7 сутки
1 группа	7,3 ± 2,61*	7,33 ± 2,62*	7,37 ± 2,64*	7,42 ± 2,56*
2 группа	7,29 ± 2,6*	7,31 ± 2,66*	7,21 ± 2,58*	7,35 ± 2,63*

Примечание: * – статистически значимые различия между I и II группами (p < 0,05).

Таблица 5

Динамика уровня ПТИ на фоне проводимой терапии в выделенных группах больных (м ± σ)

Группы больных	1 сутки	3 сутки	5 сутки	7 сутки
1 группа	77,2 ± 26,6*	83,5 ± 29,7*	94,1 ± 33,5*	96,6 ± 34,6*
2 группа	78,4 ± 28*	78,6 ± 26,9*	79,7 ± 28,7*	79,1 ± 28,4*

Примечание: * – статистически значимые различия между I и II группами (p < 0,05).

Как видно из табл. 2 нормализация уровня палочкоядерных нейтрофилов в 1 группе (среднее значение 4,9 + 1,7) произошло к 7-м суткам. Во 2 группе нормализации уровня палочкоядерных нейтрофилов в течение всего анализируемого срока не произошло.

Анализ полученных данных показывает, что в 1 группе уровень лактата приходит к норме к 7-м сутка, а во 2 группе к 15-м суткам.

Из таблицы 4 видно, что в 1 группе коррекция ацидоза на фоне проводимой терапии произошла к 5-м суткам, а во 2 группе к 7-м суткам.

Анализ полученных данных показывает, что в 1 группе нормализация уровня ПТИ

на фоне проводимой терапии произошла к 3-м суткам, а во 2 группе к 9-м суткам.

Для контроля за состоянием легких, на протяжении всего периода пребывания в отделении реанимации пациентам выполнялась рентгенография органов грудной клетки. Положительная рентгенологическая динамика наблюдалась у пациентов из 1 группы уже на 3 сутки течения ВАП. У пациентов из 2 группы положительная динамика начинала отмечаться на 5-7 сутки, либо не отмечалась совсем.

Заключение

Применение заместительной почечной терапии в режиме CVVHDF у пациентов с ВАП приводило к более быстрому снижению эндотоксикоза и коррекции полиорганной дисфункции за счёт клиренса ключевых медиаторов сепсиса и, как следствие, нормализации функций собственных детоксикационных систем организма (печени и почек) и уменьшению проявлений гемодинамических дисфункций.

Существует корреляция степени тяжести состояния и органных дисфункций у пациентов с тяжёлыми пневмониями и уровня плазменной ДНК.

Эффективность ретростернальных интерстициальных инъекций достигается за счет длительно удерживающейся ингибирующей концентрации препаратов в очаге воспаления; отсутствием быстрой экскреции антибиотика при данном пути введения за счет депонирования препарата в жировой клетчатке средостения и интерстициальном пространстве легких. Такое депонирование также позволяет снизить дозировку препаратов.

Список литературы

1. Bellomo R., Honore P.M., Matson J. et al. // Intern. J. Artif. Organs. – 2005. – Vol. 28, N 5. – P. 450–458.

2. Kellum J.A., Angus D.C., Johnson J.P. et al. // Intens. Care Med. – 2002. – Vol. 28. – P. 29–37.

3. Marshall M.R., Tianmin M.A., Galler D. et al. // Nephrol. Dial. Transplant. – 2004. – Vol. 19. – P. 877–884.

4. Page B., Vieillard-Baron A., Chergui K. et al. // Crit. Care. – 2005. – Vol. 9. – P. 755–763.

5. Ronco C., Bonello M., Bordoni V. et al. // Blood Purif. – 2004. – Vol. 22, N 1. – P. 164–174.