

*На правах рукописи*



**Лапин Константин Сергеевич**

**БАРЬЕРНАЯ И ДЕКОНТАМИНАЦИОННАЯ  
ПРОФИЛАКТИКА  
ВЕНТИЛЯТОР-АССОЦИИРОВАННЫХ  
ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ**

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург  
2023 г.

Работа выполнена на кафедре анестезиологии и реаниматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:** Кузьков Всеволод Владимирович — доктор медицинских наук, доцент.

**Официальные оппоненты:**

**Волчков Владимир Анатольевич** — доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства Российской Федерации, кафедра анестезиологии и реаниматологии медицинского факультета, заведующий.

**Храпов Кирилл Николаевич** — доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научно-клинический центр анестезиологии и реаниматологии, главный научный сотрудник; кафедра анестезиологии и реаниматологии, профессор.

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «18» декабря 2023 г. в 12:00 на заседании диссертационного совета 21.2.062.01 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (194223, Санкт-Петербург, пр. Мориса Тореза, д. 39 и на сайте ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России <http://gpmu.org>).

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета:

доктор медицинских наук, доцент

Пшениснов Константин Викторович

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность исследования**

Инвазивная искусственная вентиляция легких (ИВЛ) является одним из ключевых методов интенсивной терапии, позволяющим спасти тысячи жизней. Проведение ИВЛ может сопровождаться развитием ряда как угрожающих жизни, так и менее серьезных осложнений, включая вентилятор-ассоциированную пневмонию (ВАП) и трахеобронхит (БАТ), ателектазирование и проч. Вентилятор-ассоциированные инфекционные осложнения (ВАИО) и вентилятор-ассоциированные события (ВАС) продолжают занимать лидирующие позиции среди всех осложнений ИВЛ: частота развития ВАП варьирует от 6,8 до 27 % и почти не меняется в течение последних лет. Более того, во время пандемии новой коронавирусной инфекции зафиксирован значительный рост данного осложнения.

ВАП может быть ассоциирована с высокой атрибутивной летальностью, увеличением сроков госпитализации, повышением нагрузки на персонал и систему здравоохранения.

В то же время, широкое внедрение профилактических комплексов, включающих методы экстра- и интралюминальной защиты, до сих пор не привело к снижению частоты развития ВАП до «нулевого» уровня.

Трудности в точной оценке частоты осложнений ИВЛ могут быть обусловлены проблемами терминологического определения и отсутствием единых подходов к диагностике.

### **Степень разработанности темы исследования**

Несмотря на применение разнообразных профилактических комплексов, а также исследование и внедрение новых методов профилактики ВАИО, частота наиболее изученного осложнения — ВАП остается на неприемлемо высоком уровне. В то же время предотвращению и прогностической значимости прочих ВАИО и ВАС практически не уделяется внимание.

На сегодняшний день отсутствуют единые критерии диагностики ВАИО и ВАС. Применяемые диагностические шкалы не обладают достаточной чувствительной и специфичностью для раннего выявления ВАП и оценки рисков ее развития, что обусловлено несовершенством инструментальных и лабораторных методов диагностики. Применение ультразвукового контроля (УЗК) состояния паренхимы легких в контексте ранней диагностики ВАИО также изучено недостаточно глубоко.

Таким образом, разработка новых методов профилактики ВАИО и ВАС, в частности, выявление новых специфичных факторов риска ВАИО, оценка состояния микробиома респираторного тракта, в том числе, с

привлечением ультразвукового мониторинга состояния паренхимы легких и лабораторных маркеров требуют дальнейшего активного изучения.

## **ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ**

**Цель настоящего исследования:** Оценить эффективность барьерных и деконтаминационных методов для профилактики вентилятор-ассоциированных инфекционных осложнений и их ассоциацию с развитием вентилятор-ассоциированных событий.

### **Задачи исследования:**

1. Изучить влияние применения закрытых санационных систем на частоту, микробную этиологию и сроки развития вентилятор-ассоциированных инфекционных осложнений, а также исходы.
2. Оценить ассоциацию применения закрытых санационных систем с развитием вентилятор-ассоциированных событий, включая бессимптомную колонизацию дыхательных путей условно-патогенными и патогенными микроорганизмами, изменение структуры паренхимы легких, биомаркеры воспалительного ответа и легочной инфекции.
3. Изучить влияние мультizonальной неселективной и мультиселективной мультizonальной деконтаминации на частоту и сроки развития вентилятор-ассоциированных инфекционных осложнений, а также исходы.
4. Исследовать ассоциацию мультizonальной деконтаминации с развитием вентилятор-ассоциированных событий, включая бессимптомную колонизацию дыхательных путей, воспалительный ответ и органную дисфункцию.

## **Научная новизна исследования**

В представленной диссертационной работе впервые реализована концепция сочетания барьерных методов профилактики, включающих изоляцию дыхательных путей (ДП) с мультizonальной неселективной (нДК) и селективной (сДК) деконтаминацией для профилактики ВАИО и ВАС.

Впервые применена схема мультizonальной нДК и сДК с введением препаратов профилактического действия (местного антисептика октенидина (МА) и поливалентного бактериофага (БФ)) в надманжеточное пространство с помощью выделенного канала эндотрахеальной трубки (ЭТТ).

Выполнена оценка влияния интралюминальных барьерных методов профилактики (закрытые санационные системы — ЗСС) и мультizonальной ДК на колонизацию верхних дыхательных путей (ВДП), а также влияние

закрытой санации трахеобронхиального дерева (ТБД) на контаминацию окружающих пациента «неживых поверхностей».

Исследована рутинная оценка степени аэрации легких во время проведения комплекса профилактических мероприятий.

### **Теоретическая и практическая значимость работы, внедрение результатов**

Согласно результатам исследования, как ЗСС, так и мультизональная нДК и сДК, эффективно снижают частоту развития ВАП, но не влияют на общую частоту развития ВАИО и ВАС, продолжительность ИВЛ, сроки госпитализации, а также летальность. Применение ЗСС может предупреждать контаминацию «неживых поверхностей», окружающих пациента, и передачу микроорганизмов от пациента пациенту и/или медицинскому персоналу. Требуется изучение вероятности «суперселекции» потенциально патогенных микроорганизмов при мультизональной ДК.

Применение УЗК состояния паренхимы легких позволяет идентифицировать участки консолидации паренхимы легких с эффективностью, приближающейся к рентгеновской компьютерной томографии. Для ранней диагностики ВАП может быть полезным выявление прогрессирующей деаэрации легких вместе с повышением концентрации маркеров воспаления (С-реактивного белка (С-РБ) и прокальцитонина (РСТ)).

Таким образом, результаты исследования могут быть применены в повседневной клинической практике для предотвращения развития ВАП и ее ранней диагностики, что может улучшить клинические исходы у пациентов отделений интенсивной терапии (ОИТ), нуждающихся в проведении продленной ИВЛ, а также для формирования программ обучения по специальности анестезиология и реаниматология, смежных специальностей.

### **Методология и методы исследования**

Методологической основой представленного диссертационного исследования явилось применение методов научного познания. Работа выполнена на основании принципов доказательной медицины. В исследовании применены клинические, лабораторные, инструментальные, аналитические и статистические методы исследования.

**Объект исследования:** Пациенты отделения интенсивной терапии, нуждающиеся в продленной инвазивной искусственной вентиляции легких в течение 48 и более часов.

**Предмет исследования:** Барьерная профилактика с использованием закрытых систем для санации, мультизональная неселективная и

мультиселективная деконтаминация, ультразвуковой контроль аэрации паренхимы легких, маркеры воспаления и легочной инфекции.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Применение закрытой санации дыхательных путей при продленной инвазивной вентиляции легких уменьшает частоту развития поздней вентилятор-ассоциированной пневмонии, но не влияет на частоту развития других вентилятор-ассоциированных инфекционных осложнений, включая вентилятор-ассоциированный трахеобронхит и контаминацию окружающих поверхностей, а также вторичные исходы, включая продолжительность ИВЛ, длительность госпитализации в ОИТ и стационаре, летальность.
2. Несмотря на снижение частоты вентилятор-ассоциированной пневмонии, применение закрытых систем для санации не оказывает значимого влияния на микробный пейзаж дыхательных путей, воспалительный ответ, и частоту совпадения микрофлоры ротоглотки и трахеи, но может увеличивать вероятность колонизации дыхательных путей *Candida spp.* Кроме того, применение закрытых систем не влияет на воспалительный ответ (ССВО) и биомаркеры воспаления, но может способствовать косвенному снижению тяжести органной дисфункции и может снижать выраженность деаэрации паренхимы легких, оцениваемую при помощи ультразвукового контроля.
3. Целенаправленная неселективная деконтаминация октенидином и селективная деконтаминация поливалентным бактериофагом в комбинации с барьерными методами профилактики значимо снижают частоту ВАИО, главным образом, за счет уменьшения частоты развития ранней ВАП. сДК с помощью поливалентного бактериофага эффективно предотвращает риск развития ранней ВАП, но не влияет на частоту развития поздней ВАП. Как сДК, так и нДК не влияют на частоту ВАТ, длительность инвазивной ИВЛ, продолжительность госпитализации и летальность.
4. Применение поливалентного бактериофага и октенидина для экстралюминальной мультизональной деконтаминации может быть ассоциировано с увеличением разнообразия микрофлоры дыхательных путей и суперселекцией *K. pneumoniae* и *A. baumannii*. Мультизональная деконтаминация не влияет на системный воспалительный ответ и тяжесть органной дисфункции.

### **Степень достоверности и апробация работы**

Степень достоверности определяется достаточным количеством пациентов, включенных в исследование (100 человек), адекватными и современными методами исследования и надлежащей статистической обработкой данных.

В период с 2019 по 2023 гг. результаты были представлены и обсуждены в рамках 13 выступлений, включая четыре постерных доклада, на конференциях и конгрессах различного уровня, в т.ч. международного.

Апробация работы проведена на заседании проблемной комиссии по хирургическим болезням ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России 28 марта 2023 года (протокол № 2/2023). По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, в том числе 3 работы в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ. Результаты исследований внедрены в клиническую практику ОИТ ГБУЗ АО «Архангельская областная клиническая больница» г. Архангельск и ГБУЗ АО «Первая городская клиническая больница им Е.Е. Волосевич» г. Архангельск.

### **Личное участие автора в получении результатов**

Автором самостоятельно осуществлено планирование исследования, проанализированы и обобщены представленные в доступной литературе материалы по рассматриваемой проблеме. Клиническое обследование пациентов, включенных в исследование, выполнение статистического анализа данных, формулировка основных положений и выводов проводилась автором лично. Доля автора в сборе клинического материала составляет не менее 80 %, а в обобщении и анализе материала 100 %.

### **Структура и объем работы**

Диссертация состоит из введения, четырех глав (Обзор литературы; Материалы и методы исследования; Собственные результаты; Обсуждение результатов), выводов, практических рекомендаций, списка литературы, который включает 9 отечественных и 148 зарубежных источника и приложения. Работа изложена на 128 страницах, содержит 13 таблиц, приложения и иллюстрировано 16 рисунками.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы**

В обе части исследования суммарно включено 100 пациентов: 40 — в первую часть исследования, рассматривающую влияние ЗСС на частоту и сроки развития ВАИО и ВАС, и 60 — во вторую часть, оценивающую эффекты мультизональной ДК на развитие ВАИО и ВАС. Рабочая классификация ВАИО и ВАС представлена на рисунке 1.

Первая часть исследования выполнена на базе ОИТ ГБУЗ АО «Северодвинская городская клиническая больница № 2 СМП» в период с 2018 по 2019 гг. Вторая часть исследования — на базах ОИТ ГБУЗ АО «Архангельская областная клиническая больница», г. Архангельск, ГБУЗ АО «Первая городская клиническая больница им. Е. Е. Волосевич», г.



Архангельска, ГБУЗ АО «Северодвинская городская клиническая больница № 2 СМП» в период с 2020 по 2022 гг.



Рисунок 1 — Классификация вентилятор-ассоциированных инфекционных осложнений (ВАИО) и вентилятор-ассоциированных событий (ВАС).

1. — Исследования выполнялись только в первой части работы; <sup>1</sup> — К «неживым поверхностям» относились объекты, находившиеся вблизи пациента на расстоянии менее 0,5 м — контур ИВЛ и 1,5 м — спинка кровати; <sup>2</sup> — БСК рассматривалась при КОЕ  $\geq 10^3$  при отсутствии данных за ВАТ или ВАП; <sup>3</sup> — Изменение структуры паренхимы легких оценивалось при УЗК с оценкой по шкале LUS; <sup>4</sup> — Концентрации лейкоцитов, С-РБ, РСТ, sTREM-1 оценивали в первой части исследования.

Протоколы исследования обеих частей исследования одобрены Комитетом по этике ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России № 03/09–2019 от 25.09.2019 г. Решение о возможности включения каждого пациента принималось консилиумом, что было обусловлено тяжестью состояния пациента, проведением инвазивной ИВЛ и седации.



## **1. Первая часть исследования: Влияние закрытой санации на вентилятор-ассоциированные инфекционные осложнения, состояние легочной ткани и маркеры легочной инфекции**

В первой части исследования использованы следующие критерии включения: пациенты 18–80 лет, информированное согласие, предполагаемая длительность ИВЛ не менее 24 ч; и критерии невключения и исключения: доказанная пневмония, ИВЛ более 12 ч до начала исследования, пациенты с ожирением 2 ст., беременность, участие в другом клиническом исследовании, отказ пациента от участия в исследовании, прекращение ИВЛ по любой причине, в том числе летальный исход в срок до 24 ч.

Исследование прекращалось: через 96 ч от начала инвазивной ИВЛ, а также в случае выполнения трахеостомии в первые 48–72 часа после начала ИВЛ и при развитии ВАП во время исследования.

В период 2018–2019 гг. в проспективное рандомизированное исследование включено 40 пациентов в возрасте 47 (31–58) лет (32 мужчин и 8 женщин), поступивших в ОИТ и нуждавшихся в продленной инвазивной ИВЛ. Все пациенты были рандомизированы на две равные группы ослепленным методом с помощью конвертов: контрольная группа открытой (традиционной) санации (ОС) и группа закрытой санации (ЗС) с помощью ЗСС.

В обеих группах был реализован одинаковый набор методов профилактики ВАП: соблюдение асептики во время санации ВДП, поднятый головной конец кровати ( $30^\circ$ ), ежедневное прерывание седации, ранний перевод на вспомогательные режимы ИВЛ, дискретный контроль давления в манжете (КДМ) ЭТТ (дважды в сутки) с поддержанием уровня давления не ниже 25 см вод. ст., санация ротовой полости 0,05% водным раствором хлоргексидина, профилактика тромбоэмболических осложнений (ТЭО).

Санация ТБД проводилась не менее трех раз в сутки в зависимости от накопления мокроты с соблюдением правил асептики, проведением пре- и постоксигенации, максимальным нахождением санационного катетера в ЭТТ не более 30 сек и с максимальным разряжением в санационной системе не более 0,027 МПа. Неинвазивный контроль сатурации ( $\text{SpO}_2$ ) осуществлялся во время и после санации.

Все пациенты на момент включения в исследование и в динамике были оценены на наличие признаков инфекционного поражения респираторной системы с учетом тяжести органной дисфункции и системного воспалительного ответа (CCBO) с помощью шкал SOFA, CPIS, CEPIS, SIRS. Диагноз ВАП считался подтвержденным при оценке  $\geq 6$  баллов. Ранняя ВАП устанавливалась при положительной оценке по шкале CPIS ( $\geq 6$  баллов) в первые 96 ч ИВЛ, поздняя — при развитии после четвертых суток. Шкала CEPIS применялась одновременно со шкалой CPIS.

Лабораторный (в т. ч., микробиологический) и инструментальный мониторинг осуществлялся в первые 24 часа от начала исследования, через 48 и 96 ч от начала инвазивной ИВЛ.

Микробиологический мониторинг включал исследование аспирата из ротоглотки и ТБД, смывов с окружающих предметов, расположенных на расстоянии 0,5 м (ближняя неживая поверхность (БНП)) и 1,5 м (удаленная неживая поверхность (УНП)) от ротовой полости пациента. При подозрении на развитие ВАП оценка лабораторных и инструментальных исследований проводилась незамедлительно в тот же день.

## **2. Вторая часть исследования: Влияние мультизональной деконтаминации на развитие вентилятор-ассоциированных инфекционных осложнений и событий**

Во вторую часть исследования включено 60 пациентов в возрасте 57 (47–66) лет (37 мужчин и 23 женщины), нуждавшихся в инвазивной ИВЛ через ЭТТ и соответствовавших критериям включения: информированное согласие, возраст старше 18 лет, продолжительность ИВЛ  $\geq 48$  ч. Критериями невключения и исключения были: доказанная пневмония, ИВЛ более 24 ч до начала исследования, наличие в анамнезе аллергической реакции на БФ и МА, беременность, участие в другом клиническом исследовании; смерть пациента в первые 47 ч от начала ИВЛ, неблагоприятные реакции на МА и БФ.

Применение мультизональной ДК завершалось после пяти суток ИВЛ или ранее — в случае экстубации, развития ВАП или смерти. В дальнейшем проводилось наблюдение для выявления поздней нозокомиальной пневмонии или ВАП вне режима ДК.

Пациенты были разделены на три группы: группа контроля (0,9% раствор натрия хлорида), группа местного антисептика (МА, октенидин) и группа бактериофага (БФ, Секстафаг<sup>TM</sup>).

Во всех группах применялся однотипный набор методов профилактики ВАП: поднятие головного конца на 30°, установка ЭТТ с портом для санации надманжеточного пространства, дискретный КДМ (трижды в сутки) на уровне 30–40 см вод. ст., применение ЗСС, ежедневное снижение уровня седации, перевод на вспомогательные режимы ИВЛ, профилактика ТЭО.

Мультизональная ДК проводилась три раза в сутки каждые 8 ( $\pm 1$ ) ч. Перед проведением ДК выполнялась санация ВДП, а также аспирация содержимого подсвязочного пространства. После этого в носовые ходы, ротовую полость и надманжеточное пространство вводился назначенный препарат в общем объеме 12 мл. Последующая санация ВДП была возможна не ранее чем через 30 минут.

При включении в исследование всем пациентам проводилась обзорная рентгенография грудной клетки, оценка по шкалам CPIS и SOFA, а также оценивались концентрация лейкоцитов, С-РБ, РСТ и газообмен.

Динамическая оценка всех параметров совершалась через 48 и 120 ч или чаще при подозрении на развитие ВАИО. Диагноз ВАП считался подтвержденным при оценке по шкале CPIS  $\geq 6$  баллов. Раннюю ВАП диагностировали в течение первых 120 ч ИВЛ, позднюю — при продолжительности ИВЛ  $\geq 121$  ч.

Выявление в аспирате ТБД, возбудителя в концентрации  $\geq 10^5$  КОЕ/мл, сочетающееся с изменением характера мокроты и отсутствием инфильтративных изменений на рентгенограмме, расценивалось как ВАТ; тогда как отсутствие данных, подтверждающих ВАТ или ВАП, в сочетании с выделением возбудителя в концентрации  $\geq 10^3$  КОЕ/мл - как бессимптомная колонизация трахеи (БСК).

Микробиологическое исследование мокроты и секрета ротоглотки проводилось в первые 24 часа от начала ИВЛ, через 48 и 120 ч, а также в период между 48 и 120 ч при подозрении на развитие ВАП.

### Статистический анализ данных

Для статистической обработки использована программа SPSS (17 вер, IBM, США). Данные представлены в непараметрическом виде как медиана (25–75-й перцентили) после проведения теста Шапиро–Уилка. Качественные переменные сравнивались между группами с помощью  $\chi^2$ -критерия Пирсона или точного теста Фишера, внутри группы — теста Мак-Немара. Для межгруппового сравнения трех групп применялся тест Краскела–Уоллиса, двух групп — *U*-тест Манна–Уитни (с поправкой Бонферрони), внутригруппового — тест Вилкоксона. Статистически значимым считалось значение *p* менее 0,05 и 0,017 (поправка Бонферрони).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### 1. Первая часть исследования. Влияние закрытой санации на ВАИО, состояние легочной ткани и маркеры легочной инфекции

Основные характеристики пациентов и исходы представлены в таблицах 1 и 2.

Не выявлено достоверных межгрупповых различий оценки по шкале CPIS. Внутригрупповой анализ обнаружил нарастание оценки по шкале CPIS на 48 ч и 96 ч при сравнении с исходными показателями в группах ОС и ЗС ( $p = 0,001$  и  $0,05$ ; и  $p = 0,002$  и  $0,03$ , соответственно). (рисунок 2).

Общая частота развития ВАП составила 30 % (12 из 40 пациентов). В группе ОС ВАП зарегистрирована у 45% (9) пациентов и у 15% (3) пациентов группы ЗС ( $\chi^2 4,29$ ,  $p = 0,038$ ; тест V Крамера 0,33,  $p = 0,038$ ).

Не зафиксировано межгрупповых различий в частоте выявления типичных возбудителей ВАП и ВАТ, выделенных из секрета ротоглотки и

мокроты, а также различий в структуре микрофлоры между БНП и УНП в группах ОС и ЗС.

Таблица 1 — Ключевые характеристики пациентов и структура заболевания.

Показатель	Группа		Значение <i>p</i>
	ОС	ЗС	
Возраст, лет	51 (31–58)	48 (31–61)	0,95
Пол, М / Ж; <i>n</i> (%)	14 (70 %) / 6(30 %)	18 (90 %) / 2 (10 %)	0,29
Вес, кг	80 (61–89)	73 (70–80)	0,50
Гипоксемия <sup>1</sup> , <i>n</i> (%)	4 (20 %)	7 (35 %)	0,43
Значение SOFA при поступлении, баллов	8 (5–10)	7 (3–10)	0,24
Критерии ССВО, класс <sup>2</sup>	1 (0–1)	1 (1–1)	0,19
<b>Нозологический профиль</b>			
Нейрохирургический	14 (70 %)	11 (55 %)	0,33
Ожоги	1 (5 %)	4 (20 %)	0,15
Хирургический	1 (5 %)	2 (10 %)	0,55
Неврологический	3 (15 %)	2 (10 %)	0,63
Терапевтический	1 (5 %)	0 (0 %)	0,31
Инфекционный	Нет	1 (5 %)	0,31

<sup>1</sup> — Соотношение РаО<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> менее 300 мм рт. ст. исходно (при переводе на ИВЛ); <sup>2</sup> — оценка класса ССВО от 0 — нет признаков до 4 — все признаки ССВО.

Таблица 2 — Первичные и вторичные исходы.

Показатель	Группа		Значение <i>p</i>
	ОС	ЗС	
Первичные исходы (ВАИО)			
Частота ВАП, <i>n</i> (%)	9 (45 %)	3 (15 %)	0,038*
Частота ранней ВАП, <i>n</i> (%)	5 (25 %)	3 (15 %)	0,46
Частота поздней ВАП, <i>n</i> (%)	4 (20 %)	0 (0 %)	0,1
Частота ВАТ, <i>n</i> (%)	2 (10 %)	1 (5 %)	1,0
Контаминации БНП, <i>n</i> (%)	3 (15 %)	2 (10 %)	1,0
Контаминация УНП, <i>n</i> (%)	0 (0 %)	0 (0 %)	1,0
Вторичные исходы			
Продолжительность ИВЛ, ч	126 (64–198)	92 (61–150)	0,40
Нахождение в ОИТ, ч	193 (112–248)	161 (103–216)	0,37
Нахождение в стационаре, сут.	17 (11–29)	13 (8–24)	0,26
Летальность <sup>1</sup> , <i>n</i> (%)	8 (40 %)	5 (25 %)	0,43
Трахеостомия <sup>2</sup> , <i>n</i> (%)	5 (25 %)	7 (35 %)	0,73
ИВЛ прекращена ранее 96 ч, <sup>3</sup> <i>n</i> (%)	6 (30 %)	7 (35 %)	0,73

<sup>1</sup> — Оценка на 28 сутки (в период госпитализации); <sup>2</sup> — трахеостомия ранее 96 ч ИВЛ (выведение из исследования); <sup>3</sup> — экстубация в период между 48 и 96 ч. \* —  $\chi^2$  Пирсона.

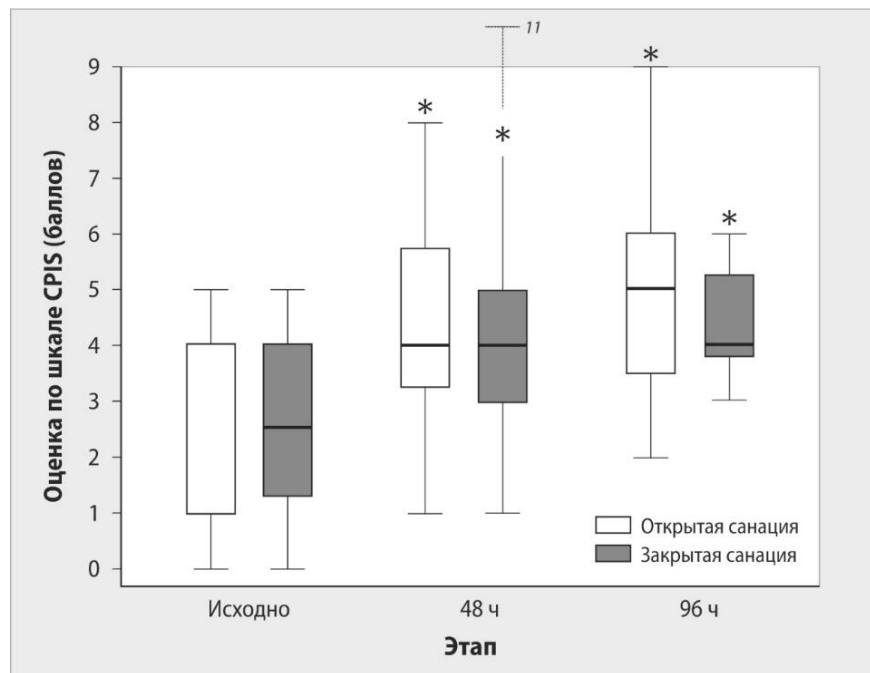


Рисунок 2 — Изменения оценки по шкале Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS) в динамике. (\* —  $p < 0,05$  (тест Вилкоксона)).

Общая частота БСК трахеи составила 37,5 % (15 пациентов) и не отличалась между группами ОС и ЗС. Через 48 ч ИВЛ в группе ЗС частота БСК ротоглотки составила 85 % по сравнению с 50% в группе ОС ( $\chi^2 4,1$ ;  $p = 0,04$ ). Также на 48 ч обнаружена достоверно более выраженная БСК ротоглотки *Candida spp.* в группе ЗС ( $p = 0,013$ ). Структура микрофлоры ротоглотки и трахеи представлена на рисунке 3.

Выявлено более высокое значение  $SpO_2$  во время санации через 48 ч после начала ИВЛ в группе ОС ( $p = 0,001$ ). На этапах исследования различий между группами ОС и ЗС по степени деаэрации (УЗК) не выявлено. При внутригрупповом анализе аэрация была достоверно снижена в группе ОС на 96 ч по сравнению с исходным уровнем ( $p = 0,05$ ), в отличие от группы ЗС.

Оценка по шкале SOFA через 48 ч была достоверно ниже у пациентов ЗС ( $p = 0,05$ ) и не отличалась между группами при начале исследования и через 96 ч. Межгрупповых различий в оценке ССВО и концентрации биомаркеров воспаления выявлено не было.

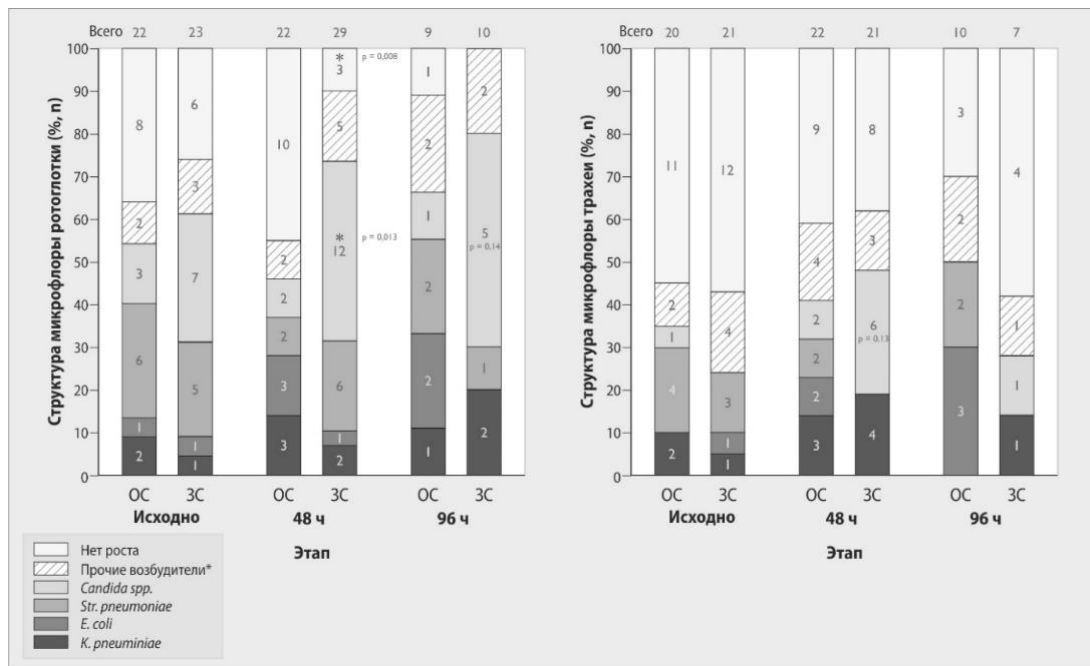


Рисунок 3 — Микробиологическая структура секрета ротоглотки и трахеи.

\* — точный тест Фишера. Через 48 часов ИВЛ в группе ОС — отсутствие роста в 10 случаях (45 %), в группе ЗС — в 3 случаях (10 %), ( $p=0,008$ ). Частота выделения *Candida spp.* в группе ОС — 9 % (2 микроорганизма), в группе ЗС — 41 % (12 микроорганизмов), ( $p = 0,012$ ). Всего — количество микроорганизмов, выделенных в группах на всех этапах исследования.

Полученные результаты соответствуют исследованиям, выполненным в неевропейских странах [David D. *et al.*, 2011 г], продемонстрировавших снижение риска развития ВАП при использовании ЗСС за счет поздней формы ВАП. Одним из предположений, объясняющим меньшую частоту ВАП в группе ЗС, является меньшее влияние ЗСС на аэрацию легочной ткани и снижение риска повреждения легких, оказывающее влияние на развитие инфекционных осложнений во время проведения ИВЛ [Hlinková E. *et al.*, 2014 г., Poroyko V. *et al.*, 2015 г.]. Вместе с тем не следует исключать и более простые объяснения влияния ЗСС на частоту ВАП: например, взаимосвязь между нагрузкой на персонал ОИТ и развитием нозокомиальных инфекций [Pickens C.O. *et al.*, 2020 г.].

В группе ЗС ВАТ встречается несколько реже, чем описано в современной литературе — 5 % в нашем исследовании и не менее 10 % согласно литературным данным [Koulenti D. *et al.*, 2021 г.]. Возможно, меньшая частота развития ВАТ обусловлена, в том числе, влиянием антибиотиков, применяемых по внелегочным показаниям у большинства включенных пациентов.

Более выраженная десатурация в группе ЗС могла быть связана с относительно более длительным нахождением санационного катетера в ТБД по сравнению с группой ОС и созданием более низкого давления в контуре, что, вероятно, могло привести к эвакуации большего объема кислородно-воздушной смеси из легких. В то же время более выраженная степень деаэрации в динамике была обнаружена в группе ОС, что может косвенно

свидетельствовать о протективных свойствах ЗСС [Hlinková E. *et al.*, 2014 г.].

Межгрупповые отличия в органной дисфункции позволяют предположить, что применение ЗСС позволяет уменьшить степень выраженности органной дисфункции, возможно, за счет снижения частоты развития инфекционных осложнений ИВЛ.

## 2. Вторая часть исследования. Влияние мультизональной деконтаминации на развитие вентилятор-ассоциированных инфекционных осложнений и событий

Не выявлено достоверных различий по демографическим показателям, тяжести состояния пациентов и нозологическому профилю между группами (таблица 3).

Таблица 3 — Ключевые характеристики пациентов и нозологическая структура.

Показатель	Группа			p
	Контроль, n = 20	МА, n = 20	БФ, n = 20	
Возраст, лет	55 (47–66)	56 (47–65)	56 (47–69)	0,88
Пол, М / Ж; n (%)	13/7 (65/35)	13/7 (65/35)	11/9 (55/45)	0,75
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27 (24–29)	28 (24–29)	28 (25–29)	0,78
Исходная гипоксемия <sup>1</sup> , n (%)	8 (40)	7 (35)	8 (40)	0,93
Частота первоначальной колонизации трахеи <sup>2</sup> , n (%)	7 (35)	9 (45)	9 (45)	0,76
SOFA при поступлении, бал.	6 (5–8)	6 (4–8)	6 (4–8)	0,81
<b>Нозологический профиль</b>				
Хирургический, n (%)	4 (20%)	2 (10%)	4 (20%)	0,62
Травматологический, n (%)	2 (10%)	2 (10%)	0	1,00
Нейрохирургический, n (%)	7 (35%)	6 (30%)	12 (60%)	0,46
Неврологический, n (%)	6 (30%)	8 (40%)	3 (15%)	0,46
Терапевтический, n (%)	1 (5%)	1 (5%)	1 (5%)	1,00
Инфекционный, n (%)	0	1 (5%)	0	1,00

<sup>1</sup> — соотношение РаО<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> менее 300 мм рт. ст. при переводе на ИВЛ; <sup>2</sup> — из мокроты выделен возбудитель с титром КОЕ  $\geq 10^3$  в первые 24 часа от начала ИВЛ.

Выявлены достоверные различия при оценке по шкале CPIS при межгрупповом и внутригрупповом анализе (рисунок 4).



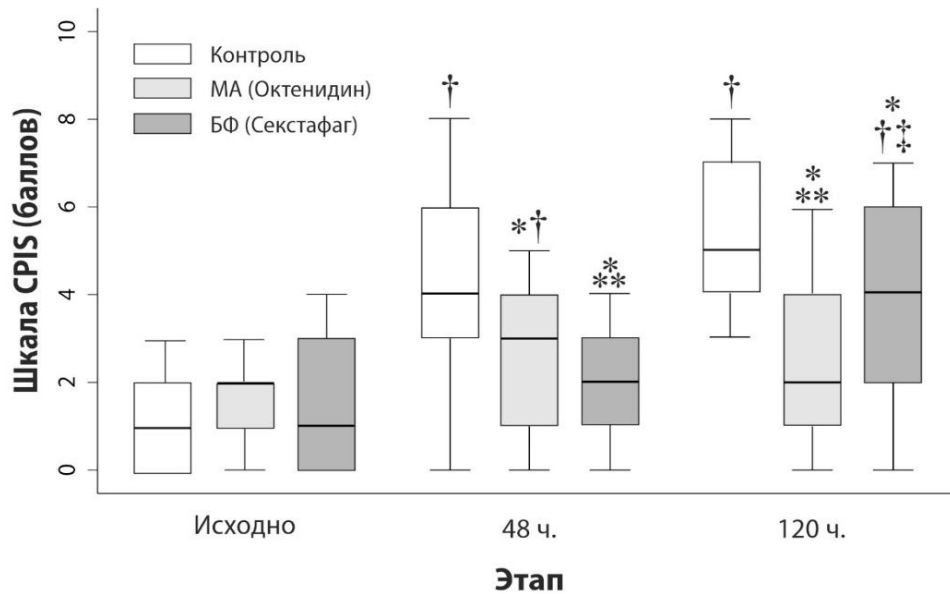


Рисунок 4 — Изменения оценки по шкале CPIS в группах исследования на третьи (через 48 ч) и пятые (на 120 ч) сутки.

\* —  $p < 0,05$  при сравнении с контрольной группой (критерий Краскела–Уоллиса); \*\* —  $p < 0,017$  при сравнении с контрольной группой групп МА и БФ (тест Манна–Уитни с поправкой Бонферрони); † —  $p < 0,017$  при внутригрупповом сравнении с исходным значением (на 24 часа; тест Вилкоксона с поправкой Бонферрони); ‡ —  $p < 0,017$  при внутригрупповом сравнении со значением ч/з 48 ч (тест Вилкоксона с поправкой Бонферрони).

Общая частота развития ВАП и ВАТ достоверно не отличалась между группами и составила 12 (60 %), 5 (25 %) и 8 (40 %) случаев, соответственно (рисунок 5). Суммарная частота ВАП составила 27 % (16 из 60 пациентов), при этом ранняя пневмония встречалась чаще, чем поздняя: у 11 (19 %) и 5 (8 %) пациентов, соответственно, ( $\chi^2 = 4,36$ ;  $p = 0,037$ ).

Ранняя пневмония чаще развивалась в группе контроля — 45 % (9 пациентов), чем в группах исследования — 10 % (2 пациента) группы МА; в группе БФ ранняя ВАП не зарегистрирована (точный тест Фишера 0,0004,  $p < 0,05$ ). Достоверных различий в частоте возникновения поздней ВАП между группами не обнаружено (точный тест Фишера 0,65,  $p > 0,05$ ).

При сравнении подгрупп пациентов с ВАП и без ВАП не выявлено различий в длительности ИВЛ и нахождения в стационаре, тогда как пребывание в ОИТ было выше у пациентов с ВАП ( $p = 0,017$ ). Летальный исход зарегистрирован у 30 % пациентов и не различалась между группами ( $p = 0,79$ ). В подгруппе пациентов с ВАП летальность составила 50 % (8 пациентов) и была несколько выше уровня летальности по сравнению с пациентами без ВАП (точный критерий Фишера,  $p = 0,06$ ). Не выявлено влияния ВАТ на продолжительность ИВЛ и госпитализации, а также летальность.

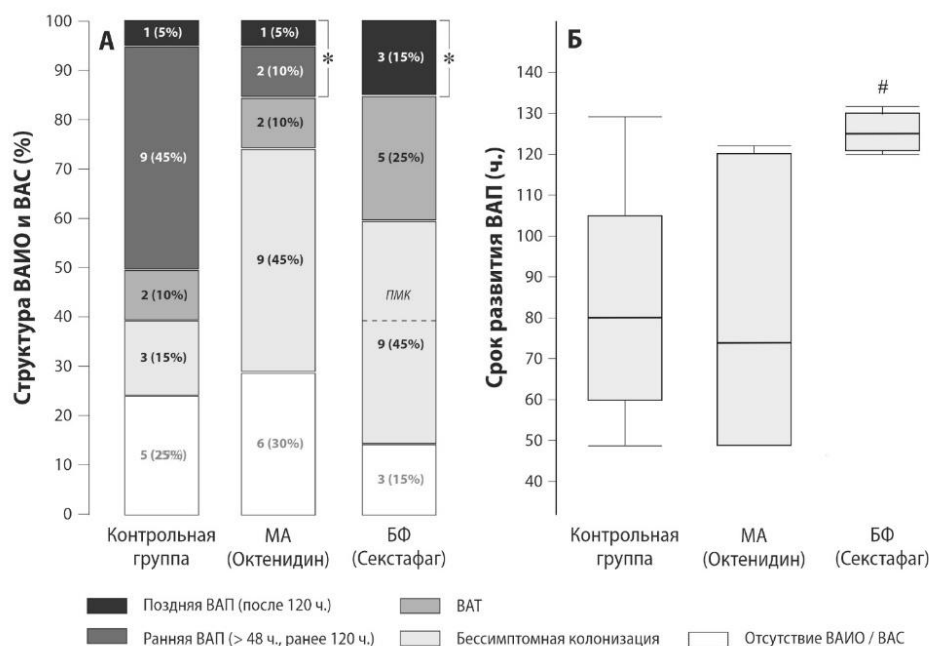


Рисунок 5 — Структура ВАИО и ВАС (А). Сроки развития ВАП (Б).

**Панель А:** \* — при межгрупповом сравнении частоты всех случаев ВАП  $\chi^2$  8,35;  $p = 0,015$ ; при сравнении группы контроля с МА или БФ  $\chi^2$  с поправкой на правдоподобие 5,8;  $p = 0,016$ ; критерий V Крамера = 0,37;  $p = 0,015$ ; ОР = 0,3 (ДИ<sub>95%</sub> 0,1–0,93), снижение абсолютного риска 35%, снижение относительного риска — 70%, NNT— 2,85). **Панель Б:** выявлена тенденция к более позднему началу ВАП в группе БФ ( $p = 0,08$ ; критерий Краскела–Уоллеса).

БСК трахеи зарегистрирована у 21 (35 %) пациента и не показала достоверных межгрупповых различий. Вместе с тем отмечена тенденция к повышению частоты БСК по сравнению с контрольной группой в группах МА и БФ ( $p = 0,07$ ), а также повышение частоты полимикробной колонизации в группе БФ у четырех пациентов (44 %) при отсутствии таковой в группах контроля и МА ( $p < 0,01$ ).

Микробиологическая структура при ВАП, ВАС и БСК представлена на рисунке 6.

Не выявлено меж- и внутригрупповых различий по уровню органной дисфункции. Но через 48 ч от начала ИВЛ у пациентов с БСК выявлена более выраженная органная дисфункция ( $p = 0,012$ ). Не обнаружено корреляции между оценками по CPIS и SOFA.

Не отмечалось различий по концентрации лейкоцитов, С-РБ и РСТ при межгрупповом анализе.

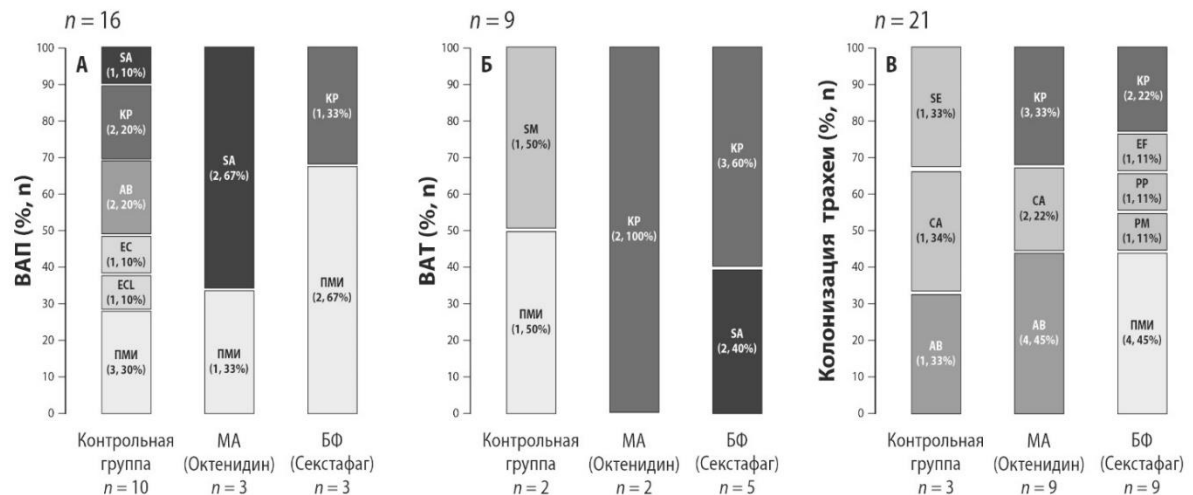


Рисунок 6 — Микробиологическая структура ВАП (А), ВАТ (Б) и БСК (В) (представлено абсолютное число случаев и процентное отношение).

**SA** — *Staphylococcus aureus*; **KP** — *Klebsiella pneumoniae*; **AB** — *Acinetobacter baumannii*; **EC** — *Escherichia coli*; **ECL** — *Enterobacter cloacae*; **SM** — *Stenotrophomonas maltophilia*; **SE** — *Staphylococcus epidermidis*; **CA** — *Candida albicans*; **EF** — *Enterococcus faecium*; **PP** — *P. putida*; **PM** — *Proteus mirabilis*; **RT** — *Raoultella terrigena*; **PA** — *Pseudomonas aeruginosa*; **SS** — *Streptococcus saprophyticus*; **SV** — *Streptococcus viridans*; **ПМИ** — полимикробная инфекция; **ПМК** — полимикробная колонизация. Случаи ПМИ для ВАП в контрольной группе: КР–АВ–РТ, КР–АВ и КР–РА; в группе МА: КР–АВ; в группе БФ: КР–АВ и КР–РА. Для ВАТ в контрольной группе: СА–АВ. ПМК в группе БФ: КР–СС, СЕ–СА, СЕ–SV и АВ–СА.

Полученные результаты демонстрируют эффективность мультизональной нДК и сДК в профилактике ВАП. Мы предполагаем, что эффективность мультизональной сДК и нДК вероятно ассоциирована с эрадикацией потенциальных возбудителей инфекционных осложнений ИВЛ непосредственно в подсвязочной области. При этом могло иметь значение сочетание ДК надманжеточного пространства с регулярным механическим удалением («вымыванием») секрета, что, возможно, обеспечило формирование стойкого постбиотического эффекта.

В нашем исследовании *K. pneumoniae* лидировала среди всех возбудителей ВАИО и была выделена в 56 и 50 % случаев ВАП и ВАТ, соответственно. Более частое выделение *K. pneumoniae* может быть обусловлено развитием резистентности к октенидину и бактериофагу, но устойчивость *K. pneumoniae* к октенидину развивается реже и в меньшей степени по сравнению с хлоргексидином [Lescat M. *et al.*, 2022 г.], а преодоление резистентности к бактериофагам возможно за счет модификации смеси фагов к конкретному возбудителю [Millman A. *et al.*, 2020 г.].

Тем не менее, структура основных микроорганизмов, вызвавших развитие ВАП и ВАТ, а также микрофлоры ротоглотки соответствуют таковой, представленной в отечественных и зарубежных работах: наиболее частыми возбудителями ВАП были представители *Enterobacterales*, *A.*

*baumannii* и *S. aureus* [Гельфанд Б. Р. и др. 2016 г, Shi Y. *et al.*, 2018 г., Torres A. *et al.*, 2017 г], а ВАТ — грамотрицательные бактерии, [Koulenti D. *et al.*, 2020 г.].

БСК была выявлена у 35 % пациентов (21 случай), с большей встречаемостью в группах МА и БФ по сравнению с группой контроля ( $p = 0,07$ ), что может свидетельствовать о возможности конкурентного развития микроорганизмов на фоне подавления потенциально патогенной микрофлоры со снижением риска развития ВАП, но угрозой суперселекции *K. pneumoniae* и *A. baumannii*.

## ВЫВОДЫ

1. Применение закрытых систем санации трахеи трехкратно снижает частоту поздних форм вентилятор-ассоциированной пневмонии, но не оказывает влияния на прочие формы инфекционных осложнений, включая трахеобронхит и контаминацию окружающих поверхностей, а также продолжительность пребывания в ОИТ и стационаре, длительность ИВЛ и летальность.
2. Закрытая санация ассоциирована с уменьшением проявлений органной дисфункции, меньшей деаэрацией и модуляцией состава микрофлоры верхних дыхательных путей за счет колонизации *Candida spp.* Несмотря на общее снижение частоты инфекционных осложнений, этот подход не снижает частоту развития прочих нежелательных событий, в частности колонизации, а также не оказывает влияния на воспалительный ответ, концентрацию биомаркеров.
3. Мультизональная барьерная деконтаминация, как неселективная — местным антисептиком, так и селективная — с применением бактериофага снижает частоту инфекционных осложнений в три раза за счет ранней вентилятор-ассоциированной пневмонии, но не оказывает влияние на частоту трахеобронхита. Снижение частоты пневмонии ассоциировано с сокращением пребывания в ОИТ, но не ведет к снижению продолжительности ИВЛ и летальности.
4. Применение, как бактериофага, так и октенидина ассоциировано с модуляцией структуры микрофлоры дыхательных путей, что выражается в повышении разнообразия бактериальной микрофлоры, а также вероятной бессимптомной колонизацией дыхательных путей *K. pneumoniae* и *A. baumannii*. Мультизональная деконтаминация не влияет на тяжесть органной дисфункции и воспалительного ответа.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для снижения частоты развития вентилятор-ассоциированной пневмонии рекомендуется интеграция закрытой санации в комплекс профилактических интралюминальных барьерных мероприятий.
2. Учитывая возможное влияние закрытой санации на структуру микрофлоры верхних дыхательных путей, у пациентов высокого риска рекомендуется динамический мониторинг микрофлоры трахеи и ротоглотки с целью раннего выявления угрожающей колонизации.
3. Для экстралюминальной профилактики вентилятор-ассоциированной пневмонии рекомендуется применение целенаправленной неселективной или селективной деконтаминации с применением местного антисептика октенидина или поливалентного бактериофага, соответственно. Рекомендуется не ограничивать зону деконтаминации ротоглоткой, но также включать подсвязочное пространство гортани.
4. В связи с отсутствием у смеси бактериофагов активности по отношению к некоторым патогенам, а также формированием устойчивости, рекомендуется перед началом процедуры определить прямую чувствительность распространенных в отделении типичных возбудителей инфекционных легочных осложнений. Учитывая вероятное модулирующее влияние деконтаминации на микрофлору с риском суперселекции некоторых бактерий и формированием их устойчивости, рекомендуется мониторинг секрета ротоглотки и верхних дыхательных путей для своевременного выявления резистентности и предотвращения ее дальнейшего развития в соответствии с локальными протоколами микробиологического мониторинга отделений интенсивной терапии и стационаров.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ И ПРИНЯТЫХ К ПЕЧАТИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Лапин, К. С. Влияние закрытой санации на частоту развития вентилятор-ассоциированной пневмонии, колонизацию пациентов и контаминацию окружающей среды. / К. С. Лапин, В. В. Кузьков, Т. В. Чернова [и др.] // *Анестезиология и реаниматология*. — 2020. — № 4. — С. 32–42 (ВАК, Scopus).
2. Кузьков, В. В. Вентилятор-ассоциированное повреждение легких в отделении интенсивной терапии и операционной – что нового? / В. В. Кузьков, К. С. Лапин, Е. В. Фот, М. Ю. Киров // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. — 2020. — Т. 17, № 5. — С. 47–61 (ВАК, Scopus).
3. Влияние закрытых санационных систем на инфекционную безопасность пациентов в отделении реанимации: пилотное исследование. / К. С. Лапин, Т. В. Галкина, Р. А. Клюкин [и др.] // *Хирургия. Восточная Европа*. — 2019. — Приложение. — С. 47.
4. The protective effect of closed suction systems on the incidence of ventilator-associated pneumonia. / **K. S. Lapin**, T. V. Chernova, M. S. Sovalkova [et al.] // *Eur. J. Anaesth.* — 2020. — Vol. 37, e-Suppl. 58. — p. 320.
5. A pilot study of supraglottic and oropharyngeal decontamination to prevent ventilator-associated pneumonia. / **K. S. Lapin**, E. V. Fot, V. V. Kuzkov, M. Y. Kirov // *Eur. J. Anaesth.* — 2022. — Vol. 39, e-Suppl. 60. — p. 187.
6. Влияние деконтаминации верхних дыхательных путей на развитие вентилятор-ассоциированной пневмонии. / **К. С. Лапин**, Е. В. Фот, В. А. Саскин [и др.] // IX Беломорский симпозиум. Сборник тезисов. — 2022. — С. 108–109.
7. Деконтаминация верхних дыхательных путей и подсвязочного пространства для профилактики вентилятор-ассоциированной пневмонии: многоцентровое рандомизированное исследование. / **К.С. Лапин**, Е. В. Фот, В. В. Кузьков, М. Ю. Киров // XX съезд; Форум Анестезиологов-Реаниматологов России (ФАРР) 2022. Сборник тезисов. — 2022. — С. 211.
8. Лапин, К. С. Влияние мультizonальной деконтаминации верхних дыхательных путей на частоту вентилятор-ассоциированной пневмонии: многоцентровое рандомизированное пилотное исследование. / К. С. Лапин, В. В. Кузьков, Е. В. Фот, М. Ю. Киров // *Вестник интенсивной терапии им А. И. Салтанова*. — 2023. — № 3. — С. 66–81 (ВАК, Scopus).

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

БНП	Ближние «неживые» поверхности
БСК	Бессимптомная колонизация
БФ	Бактериофаг
ВАИО	Вентилятор-ассоциированные инфекционные осложнения
ВАП	Вентилятор-ассоциированная пневмония
ВАТ	Вентилятор-ассоциированный трахеобронхит
ВАС	Вентилятор-ассоциированное событие
ВДП	Верхние дыхательные пути
ДК	Деконтаминация
ДП	Дыхательные пути
ЗС	Санация с помощью закрытых санационных систем
ЗСС	Закрытая система для санации
ИВЛ	Искусственная вентиляция легких
КДМ	Контроль давления в манжете эндотрахеальной трубки
КОЕ	Колониеобразующая единица
МА	Местный антисептик
нДК	Неселективная деконтаминация
ОИТ	Отделение интенсивной терапии
ОС	Открытая (традиционная) санация
сДК	Селективная деконтаминация
ТБД	Трахеобронхиальное дерево
УЗК	Ультразвуковой контроль
УНП	Удаленные «неживые» поверхности
ЭТТ	Эндотрахеальная трубка
CEPPIS	Chest Echography and Procalcitonin Pulmonary Infection Score
CPIS	Clinical Pulmonary Infection Score
NNT	Количество пациентов, которых необходимо пролечить для получения эффекта от терапии/профилактики
SpO <sub>2</sub>	Уровень насыщения пульсирующей крови кислородом
sTREM-1	Растворимая форма триггерного рецептора миелоидных клеток первого типа