

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«СЕВЕРНЫЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

**Лапин Константин Сергеевич**

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

3.1.12. Анетезиология и реаниматология

ДИССЕРТАЦИЯ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ  
КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, доцент  
Кузьков Всеволод Владимирович

Архангельск

2023

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

<b>ВВЕДЕНИЕ</b>	5
<b>ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b>	14
1.1. Актуальность исследования. Дефиниции	14
1.2. Этиология вентилятор-ассоциированных инфекционных осложнений	16
1.3. Патогенез вентилятор-ассоциированных инфекционных осложнений	18
1.4. Диагностика вентилятор-ассоциированных инфекционных осложнений	21
1.5. Профилактика инфекционных осложнений инвазивной ИВЛ	25
1.6. Заключение	31
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>	32
2.1. Методы и протокол исследований	32
2.1.1. Первая часть исследования. Влияние закрытой санации на вентилятор-ассоциированные инфекционные осложнения, состояние легочной ткани и маркеры легочной инфекции	33
2.1.2. Вторая часть исследования. Влияние мультизональной деконтаминации на вентилятор-ассоциированные инфекционные осложнения и ее ассоциация с вентилятор-ассоциированными событиями	41
2.2. Статистический анализ данных	46
2.2.1. Первая часть исследования. Влияние закрытой санации на вентилятор-ассоциированные инфекционные осложнения, состояние легочной ткани и маркеры легочной инфекции	46
2.2.2. Вторая часть исследования. Влияние мультизональной деконтаминации на развитие вентилятор-ассоциированных инфекционных осложнений и событий	47

<b>ГЛАВА 3. СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ</b>	48
3.1. Первая часть исследования. Влияние закрытой санации на вентилятор-ассоциированные инфекционные осложнения, состояние легочной ткани и маркеры легочной инфекции	48
3.1.1. Влияние применения закрытых санационных систем на развитие вентилятор-ассоциированных инфекционных осложнений	49
3.1.2. Влияние закрытой санации на бессимптомную колонизацию, состояние внешнего дыхания, ультразвуковую картину состояния паренхимы легких и воспалительный ответ	57
3.2. Вторая часть исследования. Влияние мультиональной деконтаминации на развитие вентилятор-ассоциированных инфекционных осложнений и событий	62
3.2.1. Ассоциация мультиональной неселективной и селективной деконтаминации с развитием вентилятор-ассоциированных инфекционных осложнений	63
3.2.2. Ассоциация деконтаминации с вентилятор-ассоциированными событиями	69
3.2.3. Микробиологический мониторинг в динамике	74
<b>ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ</b>	79
4.1. Первая часть исследования. Влияние закрытой санации на вентилятор-ассоциированные инфекционные осложнения, состояние легочной ткани и маркеры легочной инфекции	80
4.1.1. Влияние применения закрытых санационных систем на развитие вентилятор-ассоциированных инфекционных осложнений	80
4.1.2. Влияние закрытой санации на бессимптомную колонизацию, состояние внешнего дыхания, ультразвуковую картину состояния паренхимы легких и воспалительный ответ	83
4.2. Вторая часть исследования. Влияние мультиональной деконтаминации на развитие вентилятор-ассоциированных	90

## инфекционных осложнений и событий

4.2.1. Ассоциация мультиональной неселективной и селективной деконтаминации с развитием вентилятор-ассоциированных инфекционных осложнений	90
4.2.2. Ассоциация деконтаминации с вентилятор-ассоциированными событиями	95
5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	99
6. ВЫВОДЫ	102
7. ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	103
8. ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	104
9. СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	105
10. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	107
11. ПРИЛОЖЕНИЯ	126

## ВВЕДЕНИЕ

Инвазивная вентиляция легких (ИВЛ) с положительным давлением является одним из ключевых протективных и замещающих органную функцию методов современной интенсивной терапии, позволяющим спасти тысячи жизней во всем мире. Так, в отделениях интенсивной терапии (ОИТ) в ИВЛ нуждаются не менее 30 % пациентов с различными острыми и хроническими состояниями [8].

Проведение инвазивной респираторной поддержки может сопровождаться развитием ряда как угрожающих жизни, так и менее серьезных легочных и внелегочных осложнений, включая вентилятор-ассоциированные пневмонию (ВАП) и трахеобронхит (ВАТ), повреждение легких, ателектазирование, колонизацию дыхательных путей (ДП) патогенными и условнопатогенными микроорганизмами прочие [108]. Среди всех осложнений инвазивной ИВЛ, вентилятор-ассоциированные инфекционные осложнения (ВАИО) продолжают занимать лидирующие позиции. Частота развития ВАП по данным литературы варьирует в диапазоне от 6,8 до 27 % в зависимости от применяемых диагностических критериев [35, 61, 77, 149] и остается практически неизменной на протяжении последних 15 лет. Так, в 2005 году ВАП не удалось избежать у 9–40 % пациентов при показателе инцидентности 1,3–13 случаев на 1000 дней ИВЛ [12, 117, 119]. Более того, во время пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 зафиксирован значительный рост частоты развития инфекционных осложнений, в частности, ВАП — до 50 (16–64) % или до 18–45 случаев на 1000 дней ИВЛ [25, 148], в то время как ВАТ развивается не менее, чем у 10% пациентов, нуждающихся в инвазивной ИВЛ [151].

Развитие ВАП может быть ассоциировано с высокой атрибутивной летальностью, составляющей 15–45 % [131, 148], а по некоторым данным достигающей и более высоких значений — 78,9 % [5], увеличением длительности нахождения как в отделении реанимации, так и в стационаре, повышением

нагрузки на персонал, а также финансовых затрат системы здравоохранения [54, 88].

В тоже время, широкое внедрение профилактических комплексов (*preventive bundle* или *VAP bundle*), включающих методы, предотвращающие микроаспирацию, барьерные и санационные мероприятия, препятствующие колонизации ДП, формированию биопленок и их эффективному удалению, а также деконтаминацию (ДК) верхних дыхательных путей (ВДП); до сих пор не привело к снижению риска ВАП до «нулевого» уровня. Например, внедрение комплексов профилактики в США привело к снижению инцидентности ВАП с 15,2 до 9,3 на 1000 дней ИВЛ, в Корее — с 4,08 до 1,16 на 1000 дней ИВЛ, на Тайване — с 3,3 до 1,4 на 1000 дней ИВЛ [146]. Вместе с тем, согласно другим литературным данным, несмотря на внедрение превентивных мероприятий частота развития ВАП могла остаться неизменной или даже возрасти [87, 146].

Подобные различия в частоте развития инфекционных осложнений инвазивной ИВЛ могут быть объяснены как проблемами с точным терминологическим определением того или иного осложнения, так и с отсутствием единых подходов к диагностике [3, 5, 43, 142], что затрудняет эпидемиологический контроль над данной группой осложнений в отдельных странах и мире в целом.

Целью первой части нашего исследования стала оценка влияния закрытой санации дыхательных путей на частоту и сроки развития ВАИО и ее ассоциация с рядом вентилятор-ассоциированных событий (ВАС) в течение первых четырех суток ИВЛ. Целью второй части работы явилась сравнительная оценка влияния неселективной и мультиселективной деконтаминации носоротоглотки и надманжеточного (подсвязочного) пространства гортани на частоту, сроки и этиологию ВАИО и ее ассоциация с развитием ВАС, включая частоту развития нозокомиальной пневмонии, не ассоциированной с ИВЛ, а также клинические исходы, включая продолжительность ИВЛ и госпитализации, органные функции и госпитальную летальность.

## СТЕПЕНЬ РАЗРАБОТАННОСТИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Несмотря на применение разнообразных комплексов профилактических мероприятий, а также исследование и внедрение новых фармакологических и нефармакологических методов профилактики ВАИО, частота наиболее изученного осложнения — ВАП так и не достигла «нулевого» значения, более того во время пандемии новой коронавирусной инфекции зафиксирован значимый ее рост. В то же время в современной литературе профилактике и прогностической значимости прочих ВАИО и ВАС, включая ВАТ и бессимптомную колонизацию (БСК) ДП, практически не уделяется внимание.

Отсутствуют единые критерии диагностики ВАИО и ВАС. Применяемые диагностические шкалы не обладают достаточной чувствительной и специфичностью для раннего выявления ВАП, что обусловлено несовершенством инструментальных и лабораторных методов диагностики. Применение ультразвукового контроля (УЗК) состояния паренхимы легких в контексте ранней диагностики ВАИО изучено недостаточно глубоко. Также, не исследованы прогностические шкалы риска развития ВАИО.

Таким образом, дальнейшая разработка новых методов профилактики ВАИО, их влияния на микробиом респираторного тракта, а также исследование ультразвукового мониторинга легких в комбинации с лабораторными маркерами в ранней диагностике ВАП и выявление новых специфичных факторов риска требуют дальнейшего активного изучения.

## ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

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

**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.

### 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 мультизональной неселективной и мультиселективной мультизональной деконтаминации на частоту и сроки развития вентилятор-ассоциированных инфекционных осложнений, а также исходы.
4. Исследовать ассоциацию мультизональной деконтаминации с развитием вентилятор-ассоциированных событий, включая бессимптомную колонизацию дыхательных путей, воспалительный ответ и органную дисфункцию.

## НАУЧНАЯ НОВИЗНА

В представленном рандомизированном клиническом исследовании впервые реализована концепция комплексного подхода к профилактике ВАИО и ВАС, основанная на сочетании барьерных методов профилактики, включающих изоляцию ДП, мультизональный неселективный (нДК) и селективный (сДК) варианты деконтаминации дыхательных путей.

Впервые применена схема мультизональной нДК и сДК, включающая введение препаратов профилактического действия в подсвязочное (надманжеточное) пространство с помощью выделенного канала эндотрахеальной трубы. Впервые в отечественной и зарубежной реанимационной практике для предотвращения инфекционных осложнений инвазивной ИВЛ с целью мультизональной ДК применялись неселективный антисептик октенидин и поливалентный бактериофаг.

Выполнена оценка влияния интрапулмональных барьерных методов профилактики (ЗСС) и мультизональной ДК на колонизацию ВДП, а также влияние санации трахеобронхиального дерева (ТБД) с помощью закрытых санационных систем (ЗС) на контаминацию окружающих неживых поверхностей.

Исследовано рутинное применение для ранней диагностики ВАП ультразвукового контроля состояния паренхимы легких и диагностических шкал, основанных на комбинации ультразвуковых паттернов и лабораторных маркеров, включая растворимую форму триггерного рецептора миелоидных клеток первого типа (sTREM-1).

## ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

Согласно результатам исследования, как барьерные методы профилактики ЗСС, так и мультизональный подход к нДК и сДК, эффективно снижают частоту развития ВАП, но не влияют на общую частоту развития ВАИО и ВАС,

продолжительность инвазивной ИВЛ, сроки госпитализации в ОИТ и стационаре, а также летальность. Применение ЗСС может предупреждать контаминацию окружающих пациента «неживых поверхностей» и передачу микроорганизмов от пациентов, уже являющихся источником резистентных возбудителей, прочим пациентам и/или медицинскому персоналу. Требуется изучение вероятности «суперселекции» потенциально патогенных микроорганизмов при ДК местным антисептиком или поливалентным бактериофагом.

Применение УЗК состояния паренхимы легких у пациентов, находящихся на ИВЛ более 48 ч, позволяет выявлять участки консолидации паренхимы легких с эффективностью, приближающейся к таковой в случае рентгеновской компьютерной томографии (РКТ). Согласно полученным результатам УЗК по чувствительности и специфичности приближается к РКТ, при этом выявлена тенденция к повышению диагностической точности УЗК при увеличении продолжительности ИВЛ. Для ранней диагностики ВАП может быть полезным выявление прогрессирующей деаэрации легких вместе с повышением концентрации маркеров воспаления (С-реактивного белка и прокальцитонина). Шкала CEPPIS показала несколько более высокую чувствительность и специфичность в раннем выявлении ВАП по сравнению со шкалой CPIS.

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 инвазивной ИВЛ, а также для формирования программ обучения по специальности анестезиология и реаниматология, смежных специальностей.

## 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 ротовоглотки 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 экстракоронарной мультизональной деконтаминации может быть ассоциировано с увеличением разнообразия микрофлоры дыхательных

путей и суперселекцией *K. pneumoniae* и *A. baumannii*. Мультиональная деконтаминация не влияет на системный воспалительный ответ и тяжесть органной дисфункции.

## **ПРАКТИЧЕСКАЯ РЕАЛИЗАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ РАБОТЫ**

Результаты исследований внедрены в клиническую практику ОИТ ГБУЗ АО «Архангельская областная клиническая больница», ГБУЗ АО «Первая городская клиническая больница им Е. Е. Волосевич» г. Архангельск.

## **АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ**

В период с 2019 по 2023 гг. результаты были представлены и обсуждены в рамках 13 выступлений, в том числе в виде четырех постерных докладов: на научных сессиях ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) МЗ РФ, российских и европейских конгрессах, в том числе: на III Съезде анестезиологов и реаниматологов Северо-Запада с участием медицинских сестер, IX Балтийском форуме (2019 г., Санкт-Петербург), на Форуме Федерации анестезиологов-реаниматологов (2020 г. и 2021 г., Москва; 2022 г., Санкт-Петербург), на IV Съезде анестезиологов-реаниматологов Северо-Запада (2021 г., Санкт-Петербург), а также на европейских конгрессах: Euroanaesthesia 2020 (2020 г., Барселона, Испания) и Euroanaesthesia 2022 (2022 г., Милан, Италия).

Результаты исследования представлены в виде восьми печатных работ, в том числе три работы в рецензируемых научных изданиях ВАК РФ..

Апробация работы проведена на заседании проблемной комиссии по хирургическим болезням ФГБОУ ВО Северный государственный медицинский университет МЗ РФ 28 марта 2023 года (протокол № 2/2023).

**СТРУКТУРА И ОБЪЕМ РАБОТЫ**

Диссертация состоит из введения, четырех глав (обзор литературы; материалы и методы исследования; собственные результаты, обсуждание 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 иллюстрирована 16 рисунками.

## ГЛАВА 1

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**1.1 Актуальность исследования. Дефиниции**

Наиболее часто в современной литературе можно встретить следующие определения ВАП и ВАТ:

1. **Вентилятор-ассоциированная пневмония (ВАП)** — пневмония, развивающаяся после 48 и более часов от начала инвазивной ИВЛ [132, 146].  
**Вентилятор-ассоциированная пневмония (ВАП)** — госпитально-приобретенная пневмония, развивающаяся у пациентов, находящихся на ИВЛ через трехеостомическую или эндотрахельную трубку через 48 и более часов [35, 61, 96].
2. **Вентилятор-ассоциированный трахеобронхит (ВАТ)** — инфекционное осложнение инвазивной ИВЛ, характеризующееся сочетанием изменения характера мокроты (гнойный характер мокроты) с выделением возбудителя в аспирате ТБД ( $\geq 10^5$  КОЕ/мл) при отсутствии новых или прогрессирования ранее выявленных инфильтративных изменений на обзорной рентгенограмме [14, 131, 151].

Для разрешения терминологического разногласия в 2013 г. Центр по контролю над инфекционными заболеваниями США (CDC) совместно с научными медицинскими сообществами, учитывая необходимость идентификации всего спектра осложнений ИВЛ и их регистрации, предложили использовать понятие вентилятор-ассоциированного события (ВАС / VAE), включающее три компонента:

1. Вентилятор-ассоциированное осложнение (ВАО / VAC).
2. Вентилятор-ассоциированное инфекционное (связанное с инфекцией) осложнение (ВАИО / IVAC).

3. Вероятная вентилятор-ассоциированная пневмония (ВВАП / PVAP).

Данный алгоритм связывает как неинфекционные, так и инфекционные осложнения ИВЛ и не зависит от рентгенологических данных [46, 67, 86, 141].

**Вентилятор-ассоциированное событие (ВАС)** устанавливается при совокупности следующих критериев: ухудшение респираторного статуса после периода стабильности или улучшения респираторной функции в течение последних двух дней (в течение последних двух дней уровень ПДКВ и фракция кислорода не менялись или снижались непосредственно перед ухудшением респираторной функции), данных об инфекции и/или воспалении, а также лабораторных данных о наличии респираторной инфекции [46, 67].

**Вентилятор-ассоциированное осложнение (ВАО)** — первая ступень в выявлении осложнений, связанных с проведением ИВЛ, для диагностики данного состояния, согласно рекомендациям CDC оценивают изменение уровня положительного давления в конце выдоха (ПДКВ) и фракции вдыхаемого кислорода ( $\text{FiO}_2$ ). [46, 67].

**Вентилятор-ассоциированное инфекционное осложнение (ВАИО)** подозревается при совокупности определенных временных и инфекционных критериев: ухудшение оксигенации на третий календарный день от начала ИВЛ или позже при сочетании с: 1) гипертермией / гипотермией или лейкоцитоз / лейкопения или 2). начало антибиотикотерапии в течение четырех и более дней [46, 67, 86, 141].

**Вероятная вентилятор-ассоциированная пневмония (ВВАП)** идентифицируется если на третий календарный день ИВЛ или позже на фоне нарушения оксигенации выявляется один из нижеуказанных критериев:

- 1) Выделение микроорганизмов из эндотрахеального аспирата (ЭТА) с плотностью  $\geq 10^5$  КОЕ/мл или при бронхоальвеолярном лаваже ( $\geq 10^4$  КОЕ/мл), или из ткани легкого ( $\geq 10^4$  КОЕ/мл), или при использовании защищенных щеток ( $\geq 10^3$  КОЕ/мл).

- 2) Гнойный характер мокроты и выделение микроорганизма из материала, полученного любым из способов пункта 1), если КОЕ ниже значений, указанных в пункте 1).
- 3) Выделение микроорганизма из плевральной жидкости, или при гистопатологическом исследовании, или выделение штаммов *Legionella spp.*, или идентификацией респираторных вирусов [46, 67, 86, 141].

Тем не менее, практически сразу после разработки этого алгоритма появились работы, критикующие предложенные определения, так уже в 2013 г. Muscedere J. *et al.* показали, что лишь незначительное количество случаев ВАП соответствовали критериям ВАИО [138]. Выполненные в дальнейшем мета-анализы продемонстрировали слабую корреляцию между ВАС и ВАП [84, 141].

## 1.2 Этиология вентилятор-ассоциированных инфекционных осложнений

В зависимости от сроков возникновения принято выделять **раннюю ВАП**, развивающуюся в **первые четверо суток** от начала ИВЛ и **позднюю ВАП** — **диагностируемую после пятых суток** [5, 35, 82, 97, 101, 131], в тоже время период между 96 и 120 часами может быть отнесен к «серой» зоне.

Основными возбудителями ранней ВАП, как правило, являются возбудители, типичные и для внебольничной пневмонии, хорошо чувствительные к эмпирической антибактериальной терапии. Спектр патогенных микроорганизмов, вызывающих позднюю ВАП представлен, в основном, высокорезистентными патогенами. Среди возбудителей ВАП преобладают представители семейства *Enterobacteriaceae*, включая *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter spp.*, а также *P. aeruginosa*, *A. baumannii*; *S. aureus* и *S. pneumoniae* [5, 35, 82, 97]. Возбудителей ВАТ, равно как и ВАП, можно условно отнести к группам возбудителей раннего и позднего трахеобронхита.

## Факторы риска вентилятор-ассоциированной пневмонии

На развитие ВАП влияют различные модифицируемые и немодифицируемые факторы, которые условно можно разделить на группы: 1). Связанные с состоянием пациента (эндогенные). 2). Связанные с методами лечения, и 3). Связанные с применяемыми лекарственными препаратами [5, 35, 77, 82, 96, 97, 117, 146]. Ключевые факторы риска ВАП представлены на Рисунке 1.

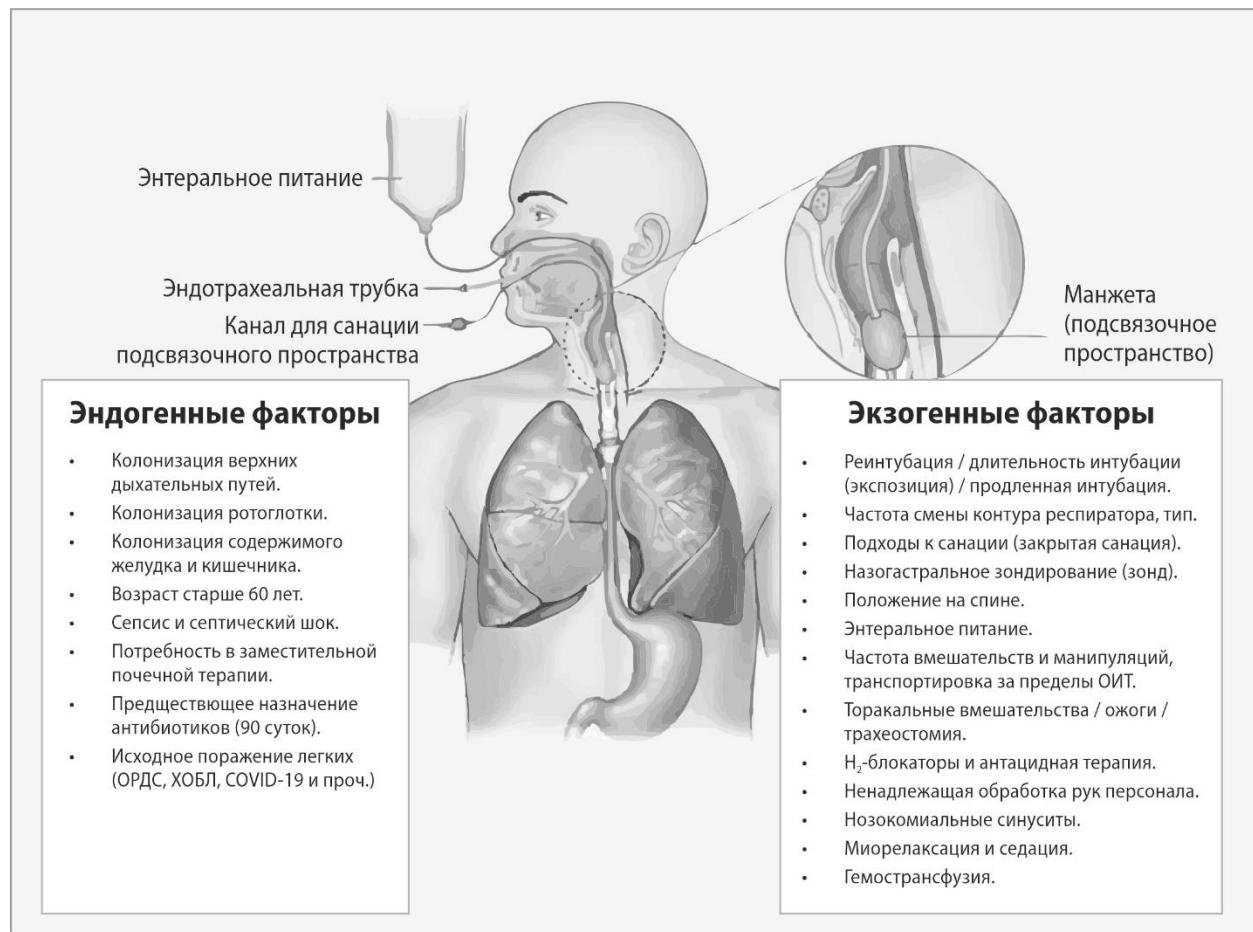


Рисунок 1 - Ключевые эндогенные и экзогенные факторы риска развития вентилятор-ассоциированной пневмонии [99].

Факторы риска развития ВАТ и бессимптомной колонизации трахеи в настоящий момент времени не определены.

### 1.3 Патогенез вентилятор-ассоциированных инфекционных осложнений

Ранее считалось, что легкие исходно здорового человека стерильны, при этом развитие ВАП происходит при проникновении в дистальные отделы бронхов и альвеолы достаточного для развития воспалительного процесса количества патогенных микроорганизмов на фоне нарушенных защитных механизмов организма [5, 35, 61, 77, 101, 119] (Рисунок 2).

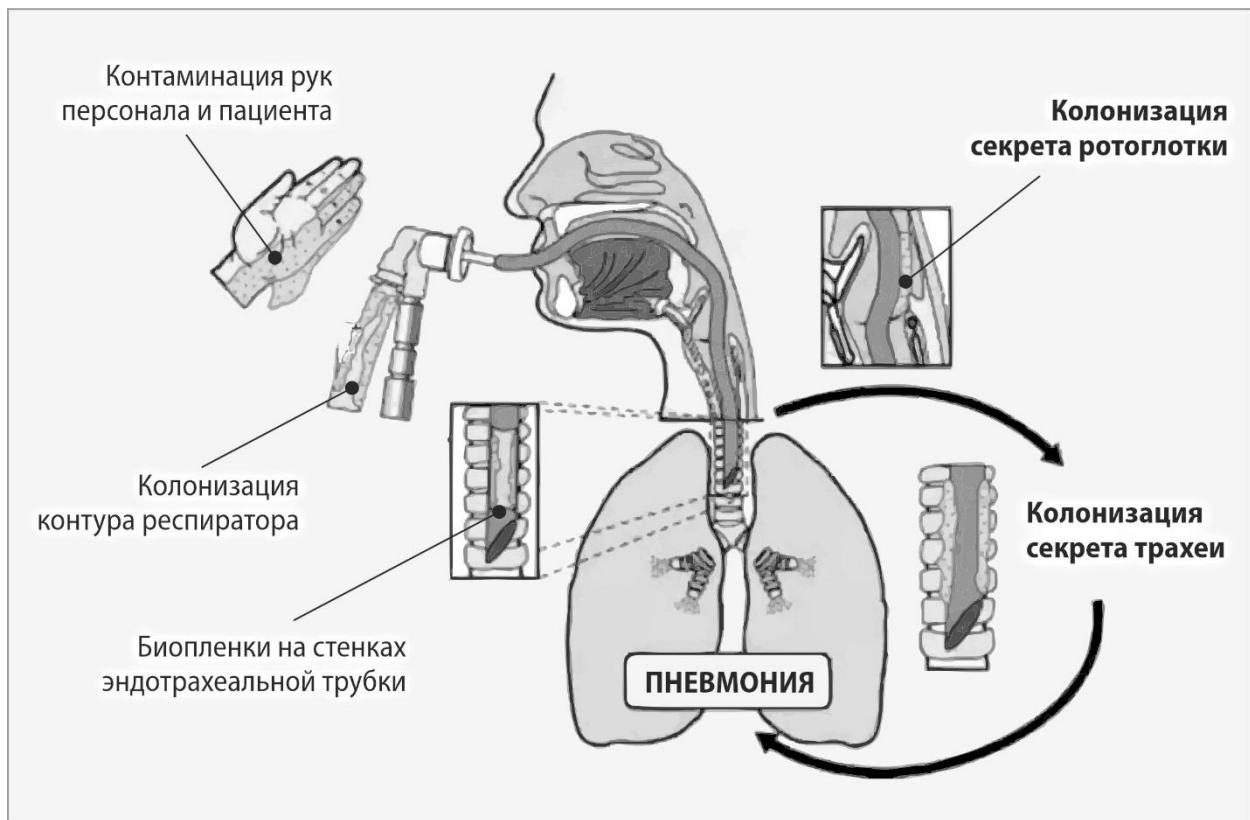


Рисунок 2 - Патогенез вентилятор-ассоциированной пневмонии [72].

Начиная с 2010 года, появляется все больше данных о роли микрофлоры и микробиома ДП [9, 15, 29, 50, 76, 90, 155]. Постоянно увеличивающийся объем информации о микробиоте и микробиоме (совокупности микрофлоры и ее взаимодействие с организмом в целом и/или отдельными органами и клетками) позволяет по-новому взглянуть на патофизиологические процессы, лежащие в основе развития ВАП.

Для объяснения взаимосвязи микрофлоры «ротовая полость–легкие» как здорового человека, так и пациента ОИТ была предложена концепция «жизнь в Антарктиде» [76] или «модель острова» [15]. Существующие условия в Антарктиде на позволяют заселить этот материк, подобная аллегория наиболее точно описывает сложившуюся систему формирования микробиома ДП. Тут происходит три события: иммиграция, элиминация и поддержание определенных условий роста микроорганизмов [50, 76]. Иммиграция флоры происходит постоянно, в том числе и у здорового человека, в результате микроаспирации, вдыхания микроорганизмов из воздуха и миграцией на слизистых. Элиминация обеспечивается мукоцилиарным клиренсом, кашлем и иммунным ответом на проникший микроорганизм [15, 23, 76]. Рост микроорганизмов в легких ограничивается присутствием нутриентов, сурфактанта (обладающего бактериостатическим эффектом), оксигенацией, значением pH и градиентом температур (температура трахеи и бронхов ниже ядра тела, что препятствует проникновению микроорганизмов в нижележащие отделы) [15, 23, 50, 76]. Формирование микробиома ДП зависит от хрупкого равновесия между этими факторами, обеспечивая уровень микробного присутствия не более  $10^4$  [15].

Основным источником микрофлоры является ротоглотка. При критических состояниях патогенные микроорганизмы, попадая или развиваясь в ротоглотке, начинают преобладать над комменсальной флорой, формируют биопленки, в частности на зубах и интубационной трубке, и затем, путем микроаспирации, проникают в легкие [61, 77, 80, 96, 106, 119]. Это подтверждают исследования, проведенные в разное время и выявившие соответствие между микрофлорой ротоглотки и трахеи: George D.L. *et al.* еще в 1998 г. выявили подобную закономерность [64]; в исследовании Sommerstein R. *et al.* 2019 г. так же подтвердили соответствие между микрофлорой ротоглотки и трахеи [106]. Emonent S. *et al.* 2019 г. при проведении мета-таксономического анализа обнаружили, что состав микробиоты ротоглотки и нижних ДП значимо отличался друг от друга, но при этом подтвердили однотипность состава микробиоты в парах: содержимое ротоглотки — ЭТА и бронхоальвеолярная жидкость [80].

Изменение микробиома ротоглотки при критическом состоянии также может происходить за счет транслокации микрофлоры желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в вышележащие отделы: на фоне катастрофических нарушений структуры микробиоты кишечника, снижения плотности и разнообразия микроорганизмов, появления патогенной флоры (*E. coli*, *P aeruginosa*, *Enterococcus spp.*) [9, 50, 155]. Помимо влияния на микрофлору ротовой полости, в настоящее время изучается непосредственная взаимосвязь «кишечник–легкие» [9, 15, 50, 76, 90, 155]. Ряд исследований, обнаружил, что микробиом кишечника играет важную роль в защите легких против некоторых возбудителей пневмонии, а взаимодействие рецепторов ЖКТ с компонентами микроорганизмов (липополисахариды и проч.) повышает способность легких к элиминации бактерий [9, 29, 90, 155]. Нарушение биоразнообразия, преобладание определенных микроорганизмов кишечника приводит к изменениям в иммунной системе организма (дисфункция Т-лимфоцитов, моноцитов, нейтрофилов, фагоцитоза), что повышает восприимчивость к пневмонии [9, 155].

Считалось, что гематогенный путь является главным в распространении патогенной кишечной флоры, но новые данные свидетельствуют и о лимфогенном пути диссеминации [9, 73] — гипотезе «кишечник–лимфа». Так перевязка мезентериального лимфатического протока у мышей защищала легкие от развития ОРДС в дальнейшем [9].

Во время проведения инвазивной ИВЛ был обнаружен дисбаланс между иммиграцией и элиминацией, а также создание благоприятных условий для развития патогенной микрофлоры. Нарушение элиминации связано с повреждением слизистой трахеи, угнетением мукоцилиарного клиренса и кашлевого рефлекса. Ускоренная иммиграция на фоне эндотрахеальной интубации служит не только проводником для микроорганизмов, но и «фундаментом» для образования на поверхностях биопленки, а также ингаляции микроорганизмов [15, 50, 61, 77, 96, 119]. Накопление в альвеолах экссудата богатого протеинами (ОРДС), ателектазирование и повреждение легких, инактивация сурфактанта, повышение уровня катехоламинов, TNF $\alpha$ ,

интерлейкинов способствует дисбиозу легких и развитию ВАП [50, 76]. В исследовании Porojko V. *et al.* 2015 г: прямое стерильное повреждение легких (введение липополисахарида) привело к дисбиозу легких с накоплением патогенных микроорганизмов, что было обусловлено накоплением экссудата, послужившего источником нутриентов [16] В 2016 г. Six S. *et al.* обнаружили, что гипероксия является независимым фактором развития ВАП, что вероятно связано с гипероксическим повреждением легких, ателектазированием и нарушением мукоцилиарного клиренса [79].

Таким образом, развитие ВАП — это сложный и многоуровневый патогенетический процесс, в основе которого, вероятно, лежит дисбиоз дыхательных путей, проявляющийся уменьшением разнообразия и плотности комменсалов (обеднение флоры) с ростом и развитием патогенной флоры.

#### **1.4 Диагностика вентилятор-ассоциированных инфекционных осложнений**

Несмотря на активное изучение, на настоящий момент не существует диагностических критериев, обладающих достаточной специфичностью и чувствительностью для раннего выявления ВАИО — для их диагностики применяются комбинации клинико-лабораторных и рентгенологических признаков [5]. Диагностические критерии ВАП представлены в Таблице 1., при этом вероятность выявления ВАП зависит от применяемой комбинации диагностических критериев [5, 35, 60, 77, 82, 97, 101, 108, 149].

Наиболее известной диагностической шкалой является CPIS (Clinical Pulmonary Infection Score), представленная в Таблице 2 и основана на оценке рентгенологической картины, клинико-лабораторных данных, оксигенации и результатов микробиологического исследования. Несмотря на широкое применение, чувствительность и специфичность CPIS невысоки и значительно отличаются в различных исследованиях, составляя 39–70% и 50–83%, соответственно [5, 35, 82, 97]. Для диагностики ВАП используется, главным

образом, сочетание клинико-лабораторных данных (изменение характера мокроты, выделение микроорганизма, лейкоцитоз и температурная реакция), в отсутствие рентгенологических изменений [5, 151]. Возможность применения шкалы CPIS для диагностики ВАТ изучается [14].

Среди лабораторных методов наиболее значимым является выделение патогенного микроорганизма. Для забора материала используются неинвазивные (аспирации мокроты) и инвазивные (бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) и защищенные щетки) методы. Диагностическим значимым титром при применении защищенных «щеток» будет концентрация  $\geq 10^3$  КОЕ/мл, БАЛ  $\geq 10^4$  КОЕ/мл и ЭТА  $\geq 10^5$  КОЕ/мл [5, 35]. Современные зарубежные рекомендации не дают ответа о преимуществе метода забора материала для подтверждения ВАИО [82, 97].

Исследование биомаркеров воспаления и легочной инфекции (прокальцитонин (PCT), С-реактивный белок (С-РБ), sTREM-1) в качестве самостоятельных диагностических критериев ВАП остается сомнительным [35, 82, 97, 120]. Тем не менее, предполагается, что динамика С-РБ может служить маркером начинающейся ВАП [28].

Таблица 1 - Критерии и шкалы диагностики вентилятор-ассоциированной пневмонии.

Критерии	Системные критерии	Респираторные критерии	Рентгенография грудной клетки	Микробиологические критерии
Новые критерии CDC/NHSN 2013 г.	Воспалительные изменения: лихорадка или уровень лейкоцитов более 12000 или менее 4000/мкл. или новый антибиотик начатый в течение последних четырех дней. <b>Вентилятор-ассоциированное осложнение, связанное с инфекцией</b>	После периода стабильности при проведении ИВЛ в течение двух дней — минимальное ежедневное повышение $\text{FiO}_2 \geq 0,2$ или минимальное ежедневное повышение $\text{PEEP} \geq 3$ см вод. ст. в течение последующих двух дней <b>Вентилятор-ассоциированное событие</b>		Положительные результаты качественного (КОЕ см в разделе определение) или гистологического исследования или положительного результата на <i>Legionella spp.</i> , вируса гриппа, РС вируса, аденоvируса или вируса парагриппа И выявление при микроскопии мокроты $\geq 25$ нейтрофилов и $\leq 10$ эпителиальных клеток. <b>Вероятная ВАП</b>
HELICS	Не менее одного критерия Лейкоцитоз более 12000/мкл Температура $\geq 38$ °C.	Не менее одного (два и более если результат микробиологического исследования отрицательный). Вновь появившаяся гнойная мокрота или изменение характера. Кашель, диспноэ, тахипноэ Аускультативная картина пневмонии. Ухудшение оксигенации — десатурация, повышение $\text{FiO}_2$ или потребность в ИВЛ	Рентгенографические признаки пневмонии	
CPIS ( $\geq 6$ баллов = ВАП)	Температура 38,5–38: 1 балл $\geq 39$ °C или $\leq 36,5$ °C: 2 балла. Лейкоциты более 11000 или менее 4000: 2 балла	Наличие негнойной мокроты — 1 балл. Гнойная мокрота: 2 балла/ $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ менее 240 мм рт. ст. без ОРДС: 2 балла	Диффузные инфильтраты: 1 балл. Очаговые инфильтраты: 2 балла Прогрессирующая инфильтрация + 2 балла	Положительный результат — 2 балла

## Продолжение таблицы 1

Критерии	Системные критерии	Респираторные критерии	Рентгенография грудной клетки	Микробиологические критерии
CHEST	Не менее двух: Температура $\geq 38$ °C Лейкоциты более 12000 или менее 4000/мкл	Гнойная мокрота	Новая или прогрессирующая инфилtrация	
Критерии Johanson	Температура более 38,5 °C. Лейкоцитоз более 12000/мкл	Гнойная мокрота	Новая или прогрессирующая инфилtrация	

CDC/NHSN — Центр Контроля за Заболеваниями и Профилактики США/Национальная система Здравоохранения США; CHEST — Американский торакальный колледж; CPIS — Клиническая шкала легочной инфекции; HELICS — система Европейского наблюдения за инфекционными заболеваниями.

Рентгенография органов грудной клетки (ОГК) остается стандартным методом выявления инфильтративных изменений, несмотря на низкую чувствительность, специфичность и недостаточную отрицательную предсказательную способность, составляющие 60, 76 и 25 %, соответственно [5, 92, 93, 107, 139]. Наибольшей диагностической ценностью обладает РКТ ОГК, но и у нее имеется ряд существенных ограничений: необходимость транспортировки, высокая стоимость исследования и лучевая нагрузка [92].

Дифференциальная диагностика ВАП и ВАТ остается затруднительной. В 2016 году Ramirez P. *et al.* предложили новое понятие — развивающаяся вентилятор-ассоциированная пневмония (“gradual VAP”) [55]. Авторы предположили, что ВАП может развиваться как внезапно, и после прдромального периода — т. н. «пред-ВАП периода». Согласно предложенной теории пред-ВАП период лежит между 96 и 24 часами до установления диагноза ВАП. Данная концепция связывает колонизацию, не требующей антибактериальной терапии, и собственно ВАП [71, 75].

Таким образом, отсутствие единого диагностического подхода, в том числе и при проведении микробиологического исследования, затрудняют раннюю диагностику, своевременную терапию и точную оценку распространенности ВАП.

## 1.5 Профилактика инфекционных осложнений инвазивной ИВЛ

Мероприятия, предупреждающие ВАИО можно разделить на группы, связанные с обучением персонала, соблюдением противоэпидемических мероприятий, применением различных функциональных подходов, барьерных и санационных методов, а также применением лекарственных препаратов [5, 35, 82, 97]. Ключевые профилактические направления и их влияние на патогенетические факторы представлены на Рисунке 3.



Рисунок 3 - Влияние профилактических методов на патогенетические факторы развития ВАП [157].

ЭТТ — эндотрахеальная трубка; КДМ — контроль давления в манжете; ВАП — вентилятор-ассоциированная пневмония.

Большинство профилактических мероприятий направлены на снижение продолжительности ИВЛ, предотвращение микроаспирации, путем создания механических барьеров, удаление секретов и биопленок, ДК, а также модуляцию микробиома ротоглотки и кишечника.

Как известно, увеличение продолжительности ИВЛ является одним из ключевых факторов риска ВАП [21, 35, 45, 82, 96, 97, 112, 132]. Методами, способствующими ее уменьшению являются ежедневное прерывание седации, ранняя трахеостомия (в первые 7–10 суток) и применения аппаратных методов терапии дисфункции дыхательной мускулатуры [13, 66, 82, 97].

Вопрос о влиянии ранней трахеостомии на развитие ВАП остается открытым [52, 55, 96]. Обзор Cochrane в 2015 г. продемонстрировал, что ранняя трахеостомия, выполненная в первые 10 суток начала ИВЛ, не влияет на частоту развития ВАП, но снижает летальность. В то же время Siempos I. *et al.* показали, что ранняя трахеостомия значимо уменьшает частоту ВАП, продолжительность ИВЛ и нахождения в ОИТ [55].

На предотвращение микроаспирации направлены функциональные методы — положение пациента с поднятым головным концом, создание механического барьера за счет применения эндотрахеальных трубок (ЭТТ) с антисептическими покрытиями и манжетами нового типа, а также удаление контаминированного аспирата и биопленок. Возвышенное положение головного конца (более 30°) считается эффективным способом предотвращения микроаспирации и ВАП, включенным во все рекомендации [5, 21, 35, 45, 82, 96, 97, 112]. Тем не менее, в мета-анализе Wang L. *et al.*, 2016 г. указывается на ограничения риск систематических ошибок [121]. Bassi G. L. *et al.* также продемонстрировали значительное снижение частоты ВАП при применении бокового положения Тренделенбурга [116].

Применение ЭТТ с различными покрытиями, препятствующим образованию биопленок, а также специальных методов удаления из просвета ЭТТ снижают риск ВАП [11, 20, 63, 81, 110, 127, 130]. Для покрытия внутренней поверхности ЭТТ используются различные антимикробные средства: ионы серебра, хлоргексидин, фотодинамические вещества (бенгальский розовый), керагенины и сфингозин [20, 81, 110, 127, 130]. Для удаления уже сформировавшихся биопленок были разработаны такие устройства как “Mucus Shaver” и “endOclear” [11, 63].

Для достижения максимальной герметизации были разработаны ЭТТ с манжетами с усовершенствованными формами и материалами — конические и цилиндрические изготовленные из поливинилхлорида [95, 115]. Предполагалось, что данные манжеты за счет создания «пояса облегания» слизистой трахеи,

лишенного микроскладок создает максимальную герметизацию, но пока явных преимуществ этого подхода не показано [95, 115]. Попытки разработки ЭТТ с усовершенствованными манжетами (в т. ч. двойной манжетой) не прекращаются и сегодня [18]. Важным барьерным методом является поддержание давления в манжете ЭТТ выше 25 см вод. ст. [41]. Контроль (КДМ) может осуществляться дискретно (манометром) или при помощи автоматических устройств. Aeppli N. *et al.* показали, что манипуляции с дискретной манометрией повышают риск развития ВАП, тогда как постоянный контроль давления в манжете снижает его [41, 62].

Санация надманжеточного (подсвязочного) пространства является высокоэффективным способом профилактики ВАП, уменьшает продолжительность ИВЛ, нахождения в ОИТ и летальность [87, 134, 135]. Учитывая роль в диагностике ВАП изменения характера мокроты и выделение возбудителя, высказываются предположения о том, что надманжеточная санация позволяет лишь снизить колонизацию нижележащих ДП, тем самым уменьшая вероятность ложноположительной диагностики ВАП [32]. Тем не менее, мета-анализ 2016 г. продемонстрировал влияние санации надманжеточного пространства на снижение частоты ВАП, не выявив взаимосвязи между санацией, длительностью ИВЛ и госпитализации, а также летальностью [32]. Другой мета-анализ 2016 г., также подтвердил снижение частоты ВАП, но только ее ранней формы, а также летальности, продолжительности госпитализации, частоты трахеостомии или реинтубации [136]. Wen Z *et al.*, 2017 г., в системном обзоре сравнили постоянную и интермиттирующую методику санации надманжеточного пространства и не обнаружили значимых различий [42]. Кроме традиционной санации надманжеточного пространства были предложены прочие санационные методы надманжеточного пространства, включая маневр изгнания быстрым потоком и маневр искусственного кашля, проводящиеся в т. ч. в автоматическом режиме полной синхронизации с респиратором. [17, 65].

Важную роль в удалении секрета трахеи играет санация ДП как открытым способом, так и с помощью ЗСС. Аспирация с применением ЗСС по сравнению с

открытой санацией может быть более эффективна и безопасна, препятствуя дерекрутменту, контаминации окружающих предметов (неживых поверхностей) и улучшая оксигенацию [40, 74]. Ряд исследований не показал явных преимуществ ЗСС в профилактике ВАП в развитых странах [74, 89, 137] Вместе с тем, David D. *et al.* (2011) обнаружили снижение частоты развития ВАП (поздняя форма) при использовании ЗСС в Южной Индии [19], а группа из Южной Кореи в 2011 г. — снижение колонизации трахеи [34].

Среди профилактических мероприятий ДК ВДП, снижающая микробную нагрузку условно-патогенной и патогенной микрофлорой, остается одним из наиболее частых и эффективных методов профилактики ВАП. С целью ДК применялся ряд препаратов с антимикробной активностью, включая неселективные местные антисептики и селективные, неабсорбируемые в ЖКТ антибиотики. Для нДК с переменным успехом применялись разнообразные препараты: перекись водорода, повидон-йод, бикарбонат натрия и проч. [96, 59, 103, 104]. Повидон-йод не показал убедительной эффективности и безопасности, эффективности при потенциальном риске развития ОРДС [96].

Для ДК ротоглотки наиболее часто применяли 0,12–2,0 % водные растворы хлоргексидина (ХГ) [35, 40, 103], что снижало частоту ВАП с 24% до 18%, но не оказывало влияния на продолжительность ИВЛ и госпитализации [103]. В одном из последних мета-анализов Lee S. *et al.*, 2019 г, показали эффективность применения ХГ в профилактике ВАП при незначительном влиянии на летальность [36]. Вместе с тем, накоплены данные об ассоциации ДК ротоглотки ХГ с развитием серьезных неблагоприятных эффектов (ОРДС, бронхоспазм) и даже внезапной смерти [30, 44, 85, 154]. Ряд работ ставит под сомнение эффективность ХГ для профилактики ВАП, констатируя риск резистентности микроорганизмов и низкое качество исследований [30, 39, 44, 85]. Вышеперечисленные проблемы ведут к исключению ДК ХГ из клинических рекомендаций [85].

Для сДК ВДП и кишечника используются неабсорбируемые антибиотики и пробиотики, подавляющие грамотрицательных аэробов [33, 53, 78, 113]. Проведение сДК полости рта и кишечника неабсорбирующими антибиотиками значительно снижает частоту ВАП, а сДК кишечника — летальность у пациентов ОИТ [33, 53, 78, 113]. Эти методы не получили широкого признания вследствие риска развития резистентности, хотя этот вопрос остается спорным [53].

Изучение микробиоты и микробиома и их влияние на течение критических состояний привело к более интенсивному исследованию пробиотиков и синбиотиков. Считается, что их положительные эффекты реализуются за счет индукции клеточных антимикробных пептидов, стимуляции продукции IgA и влияния на другие эпителиальные механизмы защиты [153]. В исследованиях и мета-анализах была продемонстрирована эффективность пробиотиков и синбиотиков в снижении частоты инфекционных осложнений, сепсиса, длительности госпитализации и антибактериальной терапии [57, 58]. Похожие данные о влиянии синбиотиков на развитие ВАП, без влияния на длительность госпитализации, ИВЛ, антибактериальной терапии и летальность также были получены в различных исследованиях [138]. Помимо изучения системного влияния пробиотиков на развитие нозокомиальной инфекции, в том числе ВАП, изучается и локальное применение препаратов для ДК ротоглотки [31].

Перспективным направлением в профилактике и лечении бактериальных инфекций является применение бактериофагов (БФ) [70]. Помимо селективной эффективности против различных возбудителей, интерес к БФ объясняется также безопасностью, селективностью и невысокой стоимостью [1, 7, 70, 83]. Для повышения эффективности БФ часто применяются в виде смеси («коктейля»), содержащей несколько штаммов вируса [1, 7, 70, 83]. Вместе с тем применение БФ может быть ассоциировано со значимыми рисками, обусловленными нестабильностью состава, развитием устойчивости и возможным влиянием на микробиом [27, 147]. Указанные риски определяют необходимость динамической оценки чувствительности, персонализации и усилении функции БФ перед их

назначением [7, 70]. Изучение БФ в качестве агента для сДК с созданием «биологического барьера» в подсвязочном пространстве не проводилось.

## **1.6 Заключение**

Несмотря на разнообразие применяемых комплексов профилактических мероприятий и внедрение новых методов, частота развития ВАИО остается неприемлемо высокой, что объясняет необходимость разработки новых методов и подходов к вторичной профилактике инфекционных осложнений инвазивной ИВЛ.

## ГЛАВА 2

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

## 2.1 Методы и протокол исследований

В обе части исследования суммарно включено 100 пациентов: 40 человек в первую часть исследования, рассматривающую влияние ЗСС на частоту и сроки развития ВАИО и ВАС, и 60 — во вторую часть, оценивающую эффекты мультиональной ДК на развитие ВАИО и ВАС. Рабочая классификация ВАИО и ВАС, использованная в нашей работе, представлена на Рисунке 4.



Рисунок 4 - 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 (близкие «неживые» поверхности, БНП) и 1,5 м — спинка кровати (удаленные неживые поверхности, УНП); <sup>2</sup> — Бессимптомная колонизация (БСК) рассматривалась при КОЕ  $\geq 10^3$  при отсутствии данных за VAT или VAP; <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.

Первая часть исследования выполнена на базе ОИТ ГБУЗ АО «Северодвинская городская клиническая больница № 2 СМП» в период с 2018 по 2019 год. 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 год. Протоколы исследования обеих частей исследования одобрены Комитетом по этике ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» № 03/09–2019 от 25.09.2019 г. Решение о возможности включения каждого пациента принималось консилиумом из трех не участвующих в исследовании врачей с последующим оформлением информированного согласия в связи с невозможностью пациента выразить свою волю, что было обусловлено тяжестью состояния, проведением инвазивной ИВЛ и седации.

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

В первой части диссертационного исследования использованы следующие *критерии включения*:

1. Возраст пациента 18–80 лет.
2. Информирование согласие пациента, в том числе по консилиуму.
3. Предполагаемая длительность ИВЛ 24 и более ч (желательно не менее 48 ч).

*Критерии невключения:*

1. Доказанная внебольничная или внутрибольничная пневмония.
2. ВАП.
3. Пациенты, переведенные на ИВЛ из других стационаров более чем через 12 ч от начала ИВЛ.

4. Пациенты с индексом массы тела более 35 кг/м<sup>2</sup>.
5. Беременность.
6. Участие в другом клиническом исследовании последние 30 суток.

*Критерии исключения:*

1. Отказ пациента от участия в исследовании.
2. Прекращение ИВЛ по любой причине, в том числе гибель пациента в срок до 24 ч.

*Были использованы следующие критерии прекращения исследования:*

1. Через 96 ч от начала инвазивной ИВЛ.
2. В случае выполнения ранней трахеостомии: ранняя трахеостомия осуществлялась в первые 48–72 часа после начала инвазивной респираторной терапии у пациентов с предполагаемой длительностью инвазивной ИВЛ более 7 суток.
3. Развитие вентилятор-ассоциированной пневмонии 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. Принятие решение о возможности включения пациента в исследование проводилось в первые 12 ч от интубации и начала ИВЛ.

Все пациенты были рандомизированы на две равных группы ослепленным методом с помощью конвертов:

1. Контрольная группа открытой (традиционной) санации (ОС) путем прямой дисконнекции контура респиратора.
2. Группа закрытой санация (ЗС) с помощью ЗСС (Рисунок 5).



Рисунок 5 - Закрытые системы для санации, примененные в исследовании.

### **Комплекс профилактических мероприятий и методика санации**

В обеих группах был реализован одинаковый набор стандартных методов профилактики ВАП: 1). Соблюдение противоэпидемических мероприятий во время санации трахеи и ротоглотки; 2). Поднятый головной конец кровати ( $30^{\circ}$ ); 3). Ежедневное прерывание седации; 4). Максимально ранний перевод на вспомогательные режимы ИВЛ; 5). Дискретный контроль давления в манжете ЭТТ (дважды в сутки) с поддержанием уровня давления не ниже 25 см вод. ст.; 6). Санация ротовой полости 0,05 % водным раствором ХГ; 7). Профилактика тромбоэмболических осложнений; 8). Санация ТБД осуществлялась в зависимости от группы исследования.

Санация ТБД проводилась не менее трех раз в сутки в зависимости от накопления мокроты. Для санации в обеих группах применялись катетеры со схожими характеристиками: диаметр по Шарьеру 12, длина катетера для ОС 53 см и для ЗС 55 см. При проведении ОС каждый раз использовался новый стерильный катетер. Замена ЗСС происходила согласно рекомендациям производителя через 48 ч или чаще, в зависимости от степени загрязнения при общей

продолжительности применения 96 ч. Санация верхних дыхательных путей проводилась с помощью ассистента со строгим соблюдением асептики. Перед и после санации выполнялись пре- и постоксигенация в течение 120 сек с установкой  $\text{FiO}_2$  на 80 %. Максимальное время нахождения санационного катетера в интубационной трубке составляло не более 30 сек. с максимальным разряжением в санационной системе не менее  $-200$  мм рт. ст. или 0,027 Мпа. После постоксигенации при необходимости проводился альвеолярный рекрутмент методом «40 на 40» (повышение ПДКВ до 40 см вод. ст. на 40 секунд). Перед, во время, непосредственно после и через пять минут после санации осуществлялся неинвазивный контроль сатурации ( $\text{SpO}_2$ ).

### **Методика проведения ИВЛ, седации**

Всем пациентам проводилась протективная инвазивная ИВЛ, выбор режима ИВЛ зависел от клинической ситуации (VC-SIMV, PC-SIMV, PSV). Стартовые параметры ИВЛ представлены ниже.

- Дыхательный объем ( $\text{ДО}$ ,  $V_T$ ) при VC-SIMV был установлен на значение 6,0 мл/кг предсказанной массы тела (ПМТ). Поддерживали пиковое давление ( $P_{\text{PEAK}}$ ) не более 35 см вод. ст., давление плато ( $P_{\text{PLATO}}$ ) не более 30 см вод. ст., ПДКВ подбирали по клинической ситуации,  $\text{FiO}_2$  для обеспечения  $\text{SpO}_2$  94–98% по возможности, начальная частота дыхания 16–20 в мин с подбором по целевому  $\text{PaCO}_2$  32–48 мм рт. ст., соотношение  $I : E$  1 : 2.
- Начальные параметры PC-SIMV: инспираторное давление ( $P_{\text{INSP}}$ ) для обеспечения  $\text{ДО}$  6,0–8,0 мл/кг ПМТ (PBW), ПДКВ с подбором по уровню оксигенации,  $\text{FiO}_2$  для обеспечения  $\text{SpO}_2$  94–98%, начальная частота дыхания с подбором по целевому  $\text{PaCO}_2$  32–48 мм рт. ст.
- Начальные параметры PSV:  $\text{FiO}_2$  для обеспечения  $\text{SpO}_2$  94–98%, начальное давление поддержки ( $P_{\text{SUPP}}$ ) 16–18 см вод. ст., ПДКВ с подбором по оксигенации с коррекцией по клинической ситуации.

При проведении инвазивной ИВЛ коррекция параметров в динамике осуществлялась для поддержания следующих целевых значений:  $\text{PaO}_2$  65–100 мм рт. ст.;  $\text{PaCO}_2$  32–48 мм рт. ст. Всем пациентам во время инвазивной ИВЛ осуществлялась седация с соблюдением следующих условий:

- Ежедневное снижение уровня или прерывание седации. Оценка проводилась по шкале RASS с целевыми значениями от –3 до 0 баллов.
- Пропофол до 4 мг/кг/час, фентанил 2 мкг/кг/час, клофелин с подбором дозы в зависимости от уровня седации, бензодиазепины не применялись.
- Миорелаксанты (цистараракурия бесилат) — по строгим показаниям при  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  менее 150 мм рт. ст. продолжительностью до 48 ч.

### **Оценка по шкалам**

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 (ССВО) с помощью шкал SOFA (Приложение А), CPIS (Таблица 2), CEPPIS (Таблица 3), SIRS (Приложение Б).

Для верификации диагноза ВАП была использована шкала CPIS (Таблица 2) [5, 35, 82, 97]. Диагноз ВАП считался подтвержденным при оценке 6 баллов включительно и выше. Ранняя ВАП устанавливалась при положительной оценке по шкале CPIS ( $\geq 6$  баллов) в первые 96 ч ИВЛ, поздняя — при развитии после четвертых суток. Шкала CEPPIS (Таблица 3) применялась одновременно со шкалой CPIS, для оценки эффективности комбинации УЗК и биомаркеров воспаления в диагностике ВАП [48, 68, 91, 92, 93].

Таблица 2 - Шкала CPIS (Clinical Pulmonary Infection Score).

Параметры	Баллы		
	0	1	2
Секрет ТБД	Нет или почти нет	Обильный	Гнойная
Рентгенография ОГК	Без инфильтрации	Диффузные инфильтраты	Очаговые инфильтраты
Температура, °C	$\geq 36$ и $< 38,4$	$\geq 38,5$ и $< 38,9$	$< 36$ и $\geq 39$
Концентрация лейкоцитов в крови ( $10^9/\text{мл}$ )	4–11	Менее 4 или более 11	Менее 4 или более 11 + сегментоядерные нейтрофилы более 50%
Микробиология секрета ТБД	Отрицательная <sup>1</sup>	—	Положительная <sup>2</sup>
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	Менее 240 или ОРДС	—	Более 240 (вкл.), нет данных за ОРДС

ТБД — трахеобронхиальное дерево; ОГК — органы грудной клетки; <sup>1</sup> — Менее  $10^5$  КОЕ/мл;

<sup>2</sup> — Более  $10^5$  КОЕ/мл включительно.

Таблица 3 - Шкала CEPPIS (Chest echography and Pulmonary Infection Score).

Параметры	Баллы		
	0	1	2
Секрет ТБД	Негнойная	—	Гнойная
Прокальцитонин, нг/мл	Менее 0,5	$\geq 0,5$ , но $< 1,0$	Более 1,0
Культура содержимого трахеи	Роста нет <sup>1</sup>		Рост есть <sup>2</sup>
Температура, °C	$\geq 36$ и $< 38,4$	$\geq 38,5$ и $< 38,9$	$< 36$ и $\geq 39$
Инфильтрация при УЗК легких	Отсутствует		Выявлена
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	Менее 240 или ОРДС		Более 240. Нет данных за ОРДС

<sup>1</sup> — менее  $10^5$  КОЕ/мл; <sup>2</sup> — более  $10^5$  КОЕ/мл включительно; УЗК — ультразвуковой контроль.

## Лабораторный, микробиологический и инструментальный мониторинг

В первые 24 часа от начала исследования и в динамике у пациентов были оценены концентрации лейкоцитов, С-РБ, РСТ, определены параметры кислотно-основного состояния (КОС) ( $\text{PaO}_2$ ,  $\text{PaCO}_2$ , соотношение  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ).

Для исследования уровня sTREM-1 двукратно — через 48 и 96 ч от начала инвазивной ИВЛ был выполнен бронхоальвеолярный мини-лаваж с заморозкой и сохранением лаважной жидкости при  $-20$  °С и последующим определением sTREM-1 методом иммуноферментного анализа (SEA213Hu ELISA Kit for Triggering Receptor Expressed On Myeloid Cells 1 (TREM 1)).

В первые 12 ч от начала проведения ИВЛ и в дальнейшем проводилось микробиологическое исследование содержимого ротоглотки и мокроты. Для забора материала из ротоглотки применялись стерильные щетки со средой для транспортировки. Забор материала из трахеи осуществлялся путем аспирации секрета ТБД стерильным санационным катетером с последующим переносом полученного материала в стерильный контейнер. Контроль микробной контаминации окружающих предметов, расположенных на расстоянии 0,5 м (контур ИВЛ — ближняя неживая поверхность (БНП)) и 1,5 м (спинка кровати — удаленная неживая поверхность (УНП)) от ротовой полости пациента, осуществлялся через 48 и 96 ч. Забор материала проводился стерильными ватными тампонами, погруженными в 0,1 % раствор пептонной воды. Микробиологическое исследование осуществлялось с учетом количественной оценки титра колониеобразующих единиц (КОЕ); диагностически значимым считался титр выявленного возбудителя в концентрации  $\geq 10^5$  КОЕ/мл при заборе аспирационным катетером, за колонизацию принималось присутствие возбудителя в концентрации более  $10^3$  КОЕ/мл, а контаминация окружающих поверхностей регистрировалась при выделении возбудителя в любой концентрации.

Для оценки состояния паренхимы легких, с целью повышения точности выявления инфильтративных изменений, вместо рутинной прикроватной

рентгенографии ОГК, выполнялась РКТ. Также осуществляли УЗК состояния паренхимы легких в те же временные точки, что и микробиологическое исследования ротоглотки и мокроты.

## **Ультразвуковой контроль состояния паренхимы легких**

УЗК состояния паренхимы легких проводился с использованием линейного (7,5 МГц) и/или конвексного (3,5 МГц) датчиков. При УЗК каждая половина грудной клетки делилась на шесть областей: парастернальной, передней подмышечной и задней подмышечной линиями на переднюю, боковую и заднюю области, эти области в свою очередь были разделены на верхнюю и нижнюю. Исследование аэрации осуществлялось в центральной части каждой области. При проведении УЗК легких в соответствии с текущими рекомендациями оцениваются следующие признаки:

- Плевральная линия, «слайдинг»-симптом или его отсутствие.
- А-линии и В-линии (симптом ракеты).
- Наличие плеврального выпота.
- Наличие консолидации, динамическая и статическая бронхограмма. Пульс легкого.

Сочетание признаков позволяют судить о следующих профилях состояния легочной ткани: нормальная аэрация, ателектазирование, пневмония, ОРДС и т. д. Например, сочетание «слайдинг» симптома с избыточным количеством В-линий (слияние В-линий) свидетельствует об отеке легких, тогда как отсутствие «слайдинг» симптома и В-линий о пневмотораксе.

Для облегчения интерпретации данных УЗК предложены различные шкалы, например шкала LUS (Lung Ultrasound Score) и шкала аэрации в модификации Mongodi S., 2017 г. (Приложение В). Предложенные методики исследования аэрации практически идентичны и отличаются лишь позицией датчика относительно тела пациента: классическая — датчик располагается в центре

одной из 12 областей продольно, при модифицированном подходе датчик из продольного положения переводится в поперечный. Модифицированная шкала более актуальная для негомогенного поражения легких — ушиб легких, ОРДС, ВАП. В проведенном исследовании оценка состояния паренхимы легких осуществлялась в соответствии с классической шкалой LUS.

## **Контрольные точки наблюдения**

Повторная оценка по шкалам, исследование лабораторных маркеров, а также инструментальные обследования (РКТ, УЗК) выполнялись через 48 и 96 ч. При подозрении на развитие ВАП оценка лабораторных, в т. ч. микробиологических, и инструментальных исследований проводилась незамедлительно в тот же день.

### **2.1.2 Вторая часть исследования. Влияние мультиональной деконтаминации на вентилятор-ассоциированные инфекционные осложнения и ее ассоциация с вентилятор-ассоциированными событиями**

Во вторую часть исследования включено 60 пациентов в возрасте 57 (47–66) лет (37 мужчин и 23 женщины), нуждавшихся в продленной инвазивной ИВЛ через оротрахеальную трубку.

*Критерии включения:*

- Информированное согласие (консилиум).
- Возраст старше 18 лет.
- Предполагаемая продолжительность ИВЛ более 48 ч.

*Критерии невключения:*

- Доказанная внебольничная или нозокомиальная пневмония, в том числе ИВЛ-ассоциированная.

- Пациенты на ИВЛ, переведенные из других стационаров более чем через 24 часа от начала ИВЛ.
- Наличие в анамнезе аллергической реакции на пиобактериофаг (Секстафаг) и местный антисептик (Октенидин).
- Беременность.
- Участие в другом клиническом исследовании в течение 30 дней.

*Критерии исключения из исследования:*

- Смерть пациента в первые 47 ч от начала ИВЛ.
- Неблагоприятные реакции на исследуемые растворы.

Применение мультиональной ДК завершалось после пяти суток ИВЛ или ранее — в случае экстубации, развития ВАП или смерти. В том случае, если ДК завершалась в период между 48 и 95 ч ИВЛ, полученные данные относились к разделу 48 ч; в период между 96 и 136 ч — разделу 120 ч. При необходимости продолжения ИВЛ более пяти суток после ее начала выполнялась трахеостомия после пятых суток инвазивной ИВЛ. В дальнейшем проводилось наблюдение для выявления поздней нозокомиальной пневмонии или ВАП вне режима ДК.

В исследовании использована электронная рандомизация (сайт <https://app.studyrandomizer.com>). 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>).

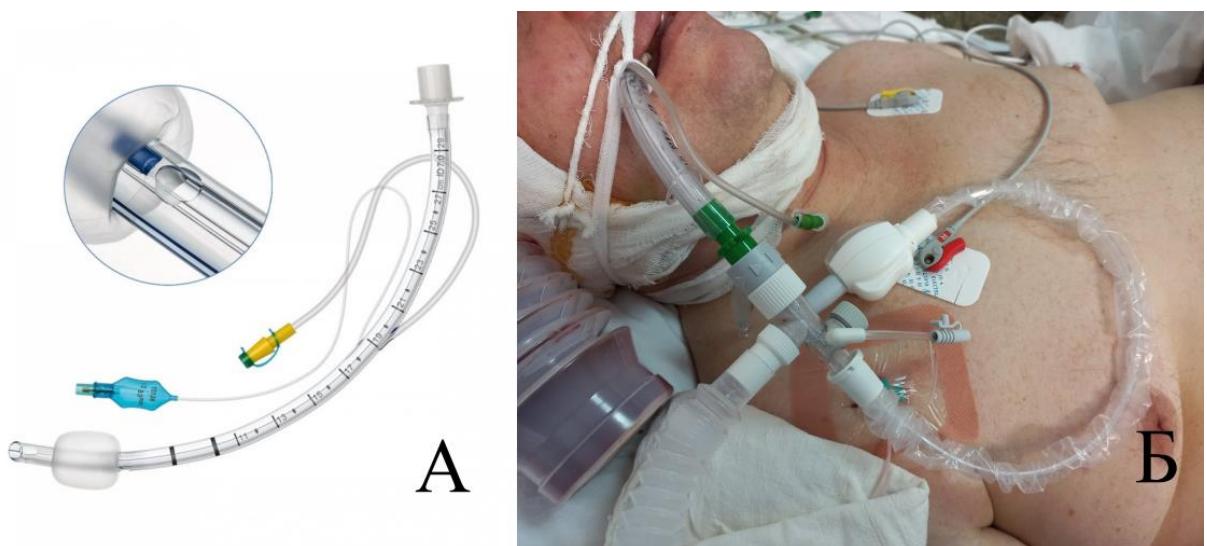
## **Комплекс профилактических мероприятий и методика мультиональной деконтаминации**

Во всех группах применялся однотипный набор стандартных методов вторичной профилактики ВАП:

1. Поднятие головного конца на 35–40°.
2. Установка ЭТТ с портом для санации надманжеточного пространства (интубация или реинтубация пациента ЭТТ осуществлялась в течение первых

24 ч от начала инвазивной ИВЛ после тщательной санации) (Рисунки 6–А и 6–Б)

3. Дискретный КДМ (трижды в сутки) на уровне 30–40 см вод. ст.
4. Применение ЗСС (Рисунок 6–Б).
5. Ежедневное снижение уровня седации.
6. Максимально ранний перевод на вспомогательные режимы ИВЛ.
7. Антикоагулянтная профилактика тромбоэмбологических осложнений.



**Рисунок 6** - Эндотрахеальная трубка с портом для надманжеточной санации (А), применение трубы с портом для надманжеточной санации и ЗСС (Б).

### Мультиональная деконтаминация

Мультиональная ДК проводилась три раза в сутки каждые 8 ( $\pm$  1) ч. Для ДК применялись препараты, зарегистрированные на территории РФ и не имеющие противопоказаний для введения в ротоглотку: МА — октенидина дигидрохлорид, рег. № ФС-001625 17.03.2017 г.; поливалентный БФ — Секстафаг, рег. № ЛС-001049 14.02.2012 г.; в контрольной группе — 0,9 % раствор натрия хлорида. Перед проведением ДК выполнялась санация носо- и ротоглотки, аспирация содержимого подсвязочного пространства, а также

санация ТБД с использованием ЗСС и соблюдением правил, представленных в первой части исследования. После этого в носовые ходы, ротовую полость и надманжеточное пространство вводился назначенный препарат в объеме 12 мл из расчета: по одному (1,0) мл на каждый носовой ход, 5 мл — в ротовую полость и 5 мл — в подсвязочное (надманжеточное) пространство. Последующая санация ротовой полости или подсвязочного пространства была возможна не ранее чем через 30 минут.

Пилотное определение чувствительности к бактериофагу было выполнено до начала исследования влияния мультиональной ДК на частоту ВАП к следующим возбудителям: *K. pneumoniae*, *St. pneumoniae*, *E. faecalis*, *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *P. mirabili* и *C. freundii* (Приложение Г).

### **Респираторная поддержка и седация**

У всех пациентов проводилась протективная инвазивная ИВЛ, выбор режима ИВЛ осуществлялся в зависимости от клинической ситуации: VC-SIMV, PC-SIMV, PSV с использованием следующих параметров:  $P_{INSP}$  или  $P_{PLAT}$  не более 30 см вод. ст., ДО 6–8 мл/кг ПМТ, ПДКВ 5 см вод. ст. с дальнейшей коррекцией по оксигенации,  $FiO_2$  для обеспечения  $SpO_2$  92–98 %, частота дыхания 12–14 мин<sup>-1</sup> с подбором по  $PaCO_2$ .

Всем пациентам, находящимся на инвазивной ИВЛ, проводили медикаментозную седацию по принципам, соответствующим первой части исследования.

### **Общеклинический, инструментальный и лабораторный мониторинг**

При включении в исследование всем пациентам проводилась обзорная рентгенография органов грудной клетки, выполнялась оценка по шкалам CPIS (Таблица 2) и SOFA (Приложение А). Также в первые сутки оценивались следующие лабораторные маркеры: концентрации лейкоцитов, С-РБ и РСТ,

газообмен. Динамическая оценка всех параметров совершилась через 48 и 120 ч или чаще при подозрении на развитие ВАИО.

## Диагностика ВАИО

Для диагностирования ВАП через 48 и 120 ч от начала инвазивной респираторной поддержки производилась оценка по шкале CPIS (Таблица 2). При подозрении на возникновение ВАП между контрольными визитами (48 и 120 ч) оценка по шкале CPIS реализовывалась незамедлительно для подтверждения диагноза ВАП, который считался подтвержденным при  $CPIS \geq 6$  баллов. Раннюю ВАП диагностировали при развитии в течение первых 120 ч инвазивной респираторной поддержки, позднюю — при развитии после пятых суток ( $\geq 121$  ч) [81, 96].

Выявление в аспирате, полученном при санации ТБД, возбудителя, сочетающееся с отсутствием данных, подтверждающих ВАТ или ВАП, расценивалось как бессимптомной колонизация трахеи.

## Микробиологический мониторинг

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. Забор материала из дыхательных путей и ротоглотки осуществлялся до проведения основных санационных мероприятий с помощью одноразовых стерильных аспирационных катетеров и стерильных щеток, соответственно. При выявлении возбудителя в ЭТА диагностически значимым, в соответствие с современными клиническими рекомендациями, считался титр колоний КОЕ в концентрации  $\geq 10^5$  КОЕ/мл, тогда как титр возбудителя  $\geq 10^3$  КОЕ/мл рассматривался как колонизация.

## 2.2 Статистический анализ данных

Для статистической обработки использована программа SPSS (17 вер, IBM, США). Для определения нормальности распределения применялся тест Шапиро–Уилка. Данные представлены в непараметрическом виде как медиана (25–75-й перцентили). Качественные переменные сравнивались между группами с помощью  $\chi^2$ -критерия Пирсона или точного теста Фишера, для внутригруппового сравнения применяли тест Мак–Немара. Для межгруппового сравнения трех групп применялся тест Краскела–Уоллиса, для сравнения между двумя группами использовался *U*-тест Манна–Уитни с поправкой Бонферрони. Для внутригруппового сравнения применяли тест Вилкоксона. ROC-анализ применялся для изучения прогностической значимости и оценки площади под кривой (AUC) с расчетом 95 %-го доверительного интервала (ДИ<sub>95%</sub>). Проведена оценка изменения относительного и абсолютного риска, количество пациентов, нуждающихся в проведении профилактических мероприятий для снижения риска развития осложнений ИВЛ (NNT). Статистически значимым считалось значение *p* менее 0,05.

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

Данные второй части исследования также представлены в непараметрическом виде (медиана, 25-й и 75-й процентили). Для межгрупповых сравнений применяли *U*-тест Манна–Уитни, внутригрупповых — тест Вилкоксона. Межгрупповые сравнения номинальных характеристик осуществляли с помощью теста  $\chi^2$  или точного теста Фишера при ожидаемом количестве случаев в одной из групп сравнения менее пяти, внутригрупповое — при помощи теста МакНемара. Отличия считались достоверными при значении *p* ≤ 0,05.

## **2.2.2 Вторая часть исследования. Влияние мультиональной деконтаминации на развитие вентилятор-ассоциированных инфекционных осложнений и событий**

Данные представлены в непараметрическом виде (медиана, 25-й и 75-й процентили). Для межгруппового сравнения количественных переменных использовался критерий Краскела–Уоллиса, при выявлении достоверных различий между тремя группами попарный межгрупповой анализ осуществлялся с помощью *U*-тест Манна–Уитни с поправкой Бонферрони, внутригрупповой при помощи теста Вилкоксона. Межгрупповой анализ номинальных переменных применяли  $\chi^2$ -критерий Пирсона с поправкой на правдоподобие и V-критерием Крамера, сравнение между двумя независимыми группами —  $\chi^2$ -критерий Пирсона или точный тест Фишера при ожидаемом количестве случаев в одном из вариантов сравнения менее пяти, внутригрупповое — при помощи теста Мак-Немара. Отличия считались достоверными при значении  $p \leq 0,05$ . Для оценки влияния мультиональной деконтаминации на частоту развития ВАП рассчитано значение относительного риска (ОР) с ДИ<sub>95%</sub>, снижение абсолютного и относительного риска, а также число пациентов, которых необходимо пролечить для получения эффекта (NNT). Для оценки влияния первоначальной гипоксемии и внебольничной колонизации на частоту развития ВАИО выполнен ROC-анализ с оценкой площади под кривой (AUC) с расчетом 95 %-го доверительного интервала (ДИ<sub>95%</sub>).

## ГЛАВА 3

## СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

**3.1 Первая часть исследования. Влияние открытой санации на ВАИО, состояние легочной ткани и маркеры легочной инфекции**

В исследование включено 40 пациентов (50 (31–58) лет). Межгрупповых различий по исходным демографическим показателям, тяжести состояния и нозологическому профилю выявлено не было (таблица 4).

Таблица 4 - 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>			
ЧМТ	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

ОС — группа открытой санации; ЗС — группа закрытой санации; ИВЛ — искусственная вентиляция легких; ЧМТ — черепно-мозговая травма; ВАП — вентилятор-ассоциированная пневмония; ОИТ — отделение интенсивной терапии.

<sup>1</sup> — Соотношение  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  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.

### 3.1.1 Влияние применения ЗСС на развитие ВАИО

Мы не выявили достоверных межгрупповых различий оценки по шкале CPIS. Так в группе ОС в первые 12, через 48 и 96 ч от начала инвазивной ИВЛ оценка составила: 2 (1–4), 4 (3–6), 5 (3–6) балла, соответственно; а в ЗС: 3 (1–4), 4 (3–5), 4 (3–5) балла, соответственно.

В группе ОС значение CPIS повышалось с 2 (1–4) баллов исходно до 4 (3–6) к 48 ч и 5 (4–6) баллов к 96 ч ( $p = 0,001$  и 0,05, соответственно). При сравнении с исходным значением 3 (1–4) баллов в группе ЗС оценка по CPIS также достоверно возрастала через 48 и 96 ч до 4 (3–5) и 4 (4–5) баллов, соответственно ( $p = 0,002$  и 0,03, соответственно). Внутригрупповое сравнение значений на 48 и 96 ч не выявило значимых изменений по шкале CPIS в обеих группах. (Рисунок 7). Исходы представлены в Таблице 5.

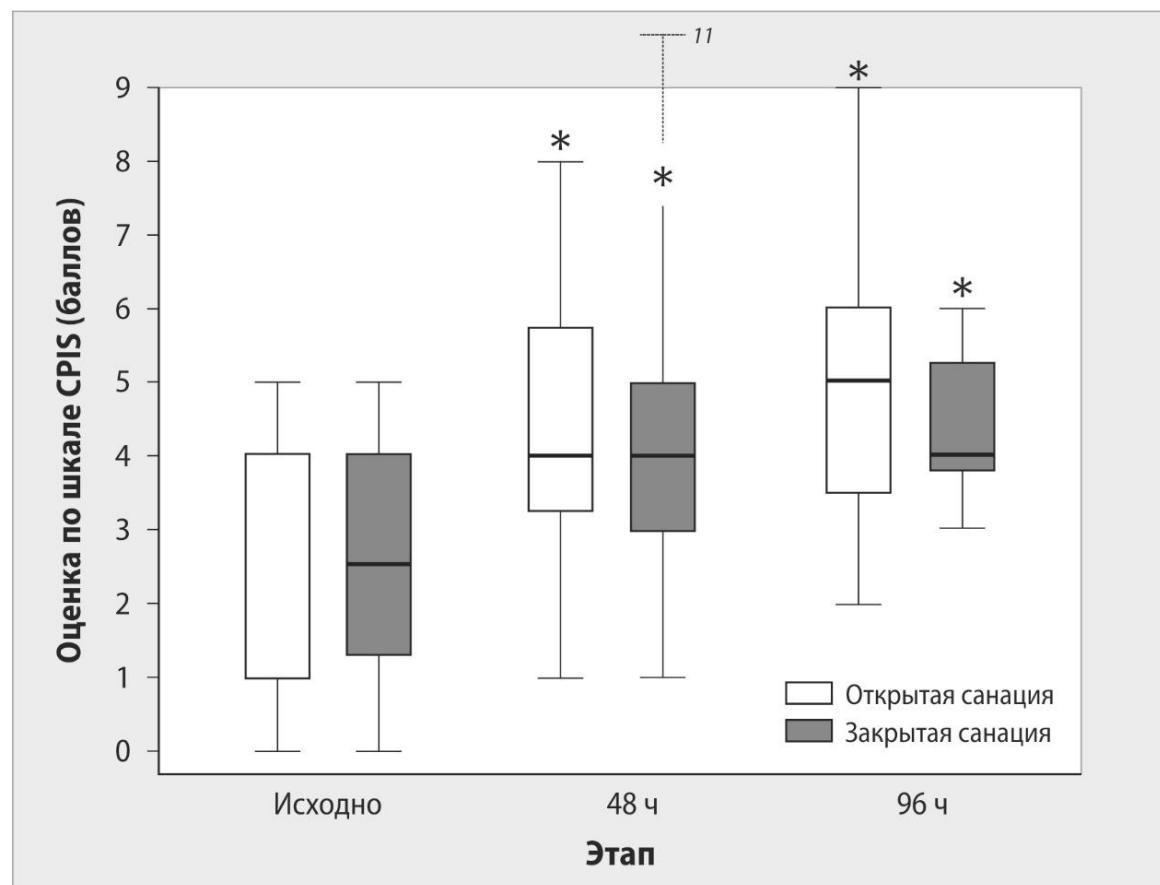


Рисунок 7 - Изменения оценки по шкале Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS) в динамике.

Таблица 5 - Первичные и вторичные исходы.

Показатель	Группа		Значение <i>p</i>
	ОС	ЗС	
<b>Первичные исходы (ВАИО)</b>			
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
<b>Вторичные исходы</b>			
Продолжительность ИВЛ, ч	126 (64–198)	92 (61–150)	0,40
Нхождение в ОИТ, ч	193 (112–248)	161 (103–216)	0,37
Нхождение 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 до 96 ч, <sup>3</sup> <i>n</i> (%)	6 (30 %)	7 (35 %)	0,73

ОС —открытая санация; ЗС —закрытая санация; ВАИО — вентилятор-ассоциированные инфекционные осложнения; ВАП — вентилятор-ассоциированная пневмония; ВАТ — вентилятор-ассоциированный трахеобронхит; БНП — близкие «неживые» поверхности; УНП — удаленные «неживые» поверхности; ИВЛ — искусственная вентиляция легких; ЧМТ — черепно-мозговая травма; ОИТ — отделение интенсивной терапии.

<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 часами. \* —  $\chi^2$  Пирсона.

Общая частота развития ВАП (CPIS  $\geq$  6 баллов) составила 30 % (12 из 40 пациентов), при этом частота ранней ВАП составила 20% (*n* = 8). В группе ОС ВАП зарегистрирована у 45 % (9) пациентов, в то время как в группе ЗС — у 15 % (3) пациентов ( $\chi^2$  4,29, *p* = 0,038; тест Крамера 0,33, *p* = 0,038) (Рисунок 8). Ранняя ВАП (ранее 96 ч), диагностирована у 25 % (*n* = 5) пациентов из группы ОС (25 %) и у 15 % (*n* = 3) пациентов группы ЗС, тогда как поздняя (после 96 ч) была обнаружена у 20 % (*n* = 4) пациентов группы ОС. Случаев поздней ВАП в группе ЗС диагностировано не было. Не выявлено достоверных межгрупповых различий в частоте ранней и поздней ВАП. Частота возникновения ВАТ не отличалась между группами и составила 10% (*n* = 2) и 5% (*n* = 1) в группах ОС и ЗС, соответственно.

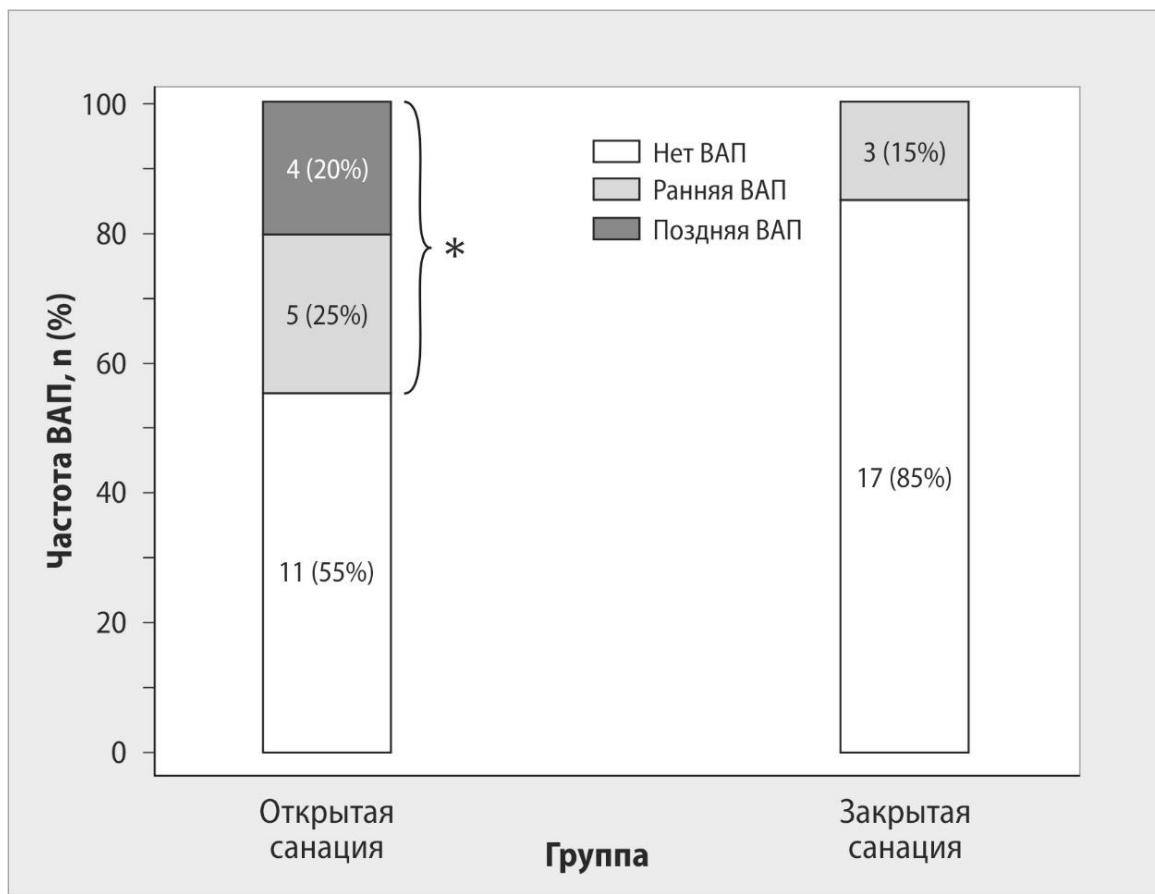


Рисунок 8 - Частота развития вентилятор-ассоциированной пневмонии.

\* —  $\chi^2$  тест Пирсона, общая частота развития вентилятор-ассоциированной пневмонии в группе ОС — 9 случаев (45%), по сравнению с группой ЗС — три случая (15 %).

Не выявлено различий между группами ОС и ЗС по продолжительности госпитализации в ОИТ и стационаре, а также влияния способов санации на внутригоспитальную летальность. У пациентов с осложненным и неосложнённым течением ИВЛ летальность составила 42 % (5 пациентов) и 28,5 % (8 пациентов), соответственно ( $p = 0,47$ ).

### Микробиологические результаты

Структура микроорганизмов, выделенных из ротоглотки полости, ЭТА, БНП и УНП групп ОС и ЗС представлены в Таблицах 6 и 7 и на Рисунке 9.

Таблица 6 - Структура микроорганизмов, выделенных из ротоглотки, трахеи и с неживых поверхностей в группе ОС.

	12 ч			48 ч			96 ч		
	n (%)	ПМК <sup>1</sup> , n ≥ 2 (%)	M/o <sup>2</sup> , n (%)	n (%)	ПМК, n ≥ 2 (%)	M/o, n (%)	n (%)	ПМК, n ≥ 2 (%)	M/o, n (%)
Ротоглотка	20 (100%)	2 (10%)	Нет роста 8 (36%) <i>C. albicans</i> 3 (14%) <i>St. pneumoniae</i> 6 (27%) <i>K. pneumoniae</i> 2 (9%) <i>E. coli</i> 1 (4,5%) <i>St. canis</i> 1 (4,5%) <i>S. epidermidis</i> 1 (4,5%)	20 (100%)	2 (10%)	Нет роста 10 (45%) <i>C. albicans</i> 2 (9%) <i>St. pneumoniae</i> 2 (9%) <i>K. pneumoniae</i> 3 (14%) <i>E. coli</i> 3 (14%) <i>Cinobacter spp.</i> 1 (4,5%) <i>MRSA</i> 1 (4,5%)	9 (45%)	0	Нет роста 1 (11%) <i>C. albicans</i> 1 (11%) <i>St. pneumoniae</i> 2 (22%) <i>K. pneumoniae</i> 1 (11%) <i>E. coli</i> 2 (22%) <i>E. faecalis</i> 1 (11%) <i>Enterobacter</i> 1 (11%)
Трахея	20 (100%)	0	Нет роста 11 (55%) <i>C. crusei</i> 1 (5%) <i>St. pneumoniae</i> 4 (20%) <i>K. pneumoniae</i> 2 (10%) <i>A. baumannii</i> 1 (5%) <i>P. aeruginosa</i> 1 (5%)	20 (100%)	1 (5%)	Нет роста 9 (41%) <i>C. albicans</i> 2 (9%) <i>St. pneumoniae</i> 2 (9%) <i>K. pneumoniae</i> 3 (14%) <i>A. baumannii</i> 2 (9%) <i>E. coli</i> 2 (9%) <i>Enterobacter</i> 1 (4,5%) <i>Cinobacter spp.</i> 1 (4,5%)	9 (45%)	1 (5%)	Нет роста 3 (30%) <i>St. pneumoniae</i> 2 (20%) <i>E. coli</i> 3 (30%) <i>Enterobacter</i> 1 (10%) <i>S. aureus</i> 1 (10%)
БНП <sup>4</sup>				20 (100%)	0	<i>S. epidermidis</i> 4 (20%) <i>S. saprophyticus</i> 13 (65%) <i>K. pneumoniae</i> 1 (5%) <i>Cinobacter spp.</i> 1 (5%) <i>Enterobacter spp.</i> 1 (5%)	9 (45%)	0	<i>S. epidermidis</i> 2 (22%) <i>S. saprophyticus</i> 6 (67%) <i>S. aureus</i> 1 (11%)
УНП <sup>3</sup>				20 (100%)	0	<i>S. epidermidis</i> 2 (10%) <i>S. saprophyticus</i> 17 (85%) Роста нет 1 (5%)	9 (45%)	0	<i>S. epidermidis</i> 1 (11%) <i>S. saprophyticus</i> 7 (78%) <i>Enterobacter</i> 1 (11%)

<sup>1</sup> — Полимикробная колонизация; <sup>2</sup> — Выделенные микроорганизмы; <sup>3</sup> — Удаленная неживая поверхность; <sup>4</sup> — Ближняя неживая поверхность.

Таблица 7 - Структура микроорганизмов, выделенных из ротоглотки, трахеи и с неживых поверхностей в группе ЗС.

	12 ч			48 ч			96 ч		
	n (%)	ПМК <sup>1</sup> , n ≥ 2 (%)	m/o <sup>2</sup> , n (%)	n (%)	ПМК, n≥2 (%)	m/o, n (%)	n (%)	ПМК, n≥2 (%)	m/o, n (%)
Ротоглотка	20 (100%)	3 (15%)	Нет роста 6 (26%) <i>S. aureus</i> 2 (9%) <i>St. gr. A</i> 1 (4%) <i>St. pneumoniae</i> 5 (22%) <i>K. pneumoniae</i> 1 (4,5%) <i>E. coli</i> 1 (4,5%) <i>C. crusei</i> 1 (4%) <i>C. albicans</i> 6 (26%)	20 (100%)	9 (45%)	Нет роста 3 (10%) <i>S. aureus</i> 4 (14%) <i>C. crusei</i> 4 (14%) <i>C. albicans</i> 8 (28%) <i>K. oxytoca</i> 1 (3,5%) <i>K. pneumoniae</i> 2 (7%) <i>St. pneumoniae</i> 6 (21%) <i>E. coli</i> 1 (3,5%)	6 (30%)	4 (20%)	<i>S. aureus</i> 2 (20%) <i>C. crusei</i> 1 (10%) <i>C. albicans</i> 4 (40%) <i>St. pneumoniae</i> 1 (10%) <i>K. pneumoniae</i> 2 (20%)
Трахея	20 (100%)	1 (5%)	Нет роста 12 (57%) <i>S. aureus</i> 2 (9,5%) <i>St. gr. A</i> 2 (9,5%) <i>St. pneumoniae</i> 3 (14%) <i>K. pneumoniae</i> 1 (5%) <i>E. coli</i> 1 (5%)	20 (100%)	1 (5%)	Нет роста 8 (38%) <i>S. aureus</i> 2 (9,5%) <i>C. crusei</i> 2 (9,5%) <i>C. albicans</i> 4 (19%) <i>K. oxytoca</i> 1 (5%) <i>K. pneumoniae</i> 4 (19%)	6 (30%)	1 (5%)	Нет роста 4 (57%) <i>C. albicans</i> 1 (14%) <i>K. pneumoniae</i> 1 (14%) <i>A. baumannii</i> 1 (14%)
БНП <sup>4</sup>				20 (100%)	0	Нет роста 2 (10%) <i>S. aureus</i> 1 (5%) <i>S. epidermidis</i> 2 (10%) <i>S. saprophyticus</i> 11 (55%) <i>K. pneumoniae</i> 1 (5%) <i>E. faecalis</i> 1 (5%) <i>E. coli</i> 1 (5%) <i>A. baumannii</i> 1 (5%)	6 (30%)	0	<i>S. epidermidis</i> 3 (50%) <i>S. saprophyticus</i> 2 (33%) <i>A. baumannii</i> 1 (17%)
УНП <sup>3</sup>				20 (100%)	0	Нет роста 3 (15%) <i>S. aureus</i> 1 (5%) <i>S. epidermidis</i> 1 (5%) <i>S. saprophyticus</i> 13 (65%)	6 (30%)	0	<i>S. epidermidis</i> 2 (33%) <i>S. saprophyticus</i> 4 (77%)

<sup>1</sup>—полимикробная колонизация; <sup>2</sup>—выделенные микроорганизмы; <sup>3</sup>—удаленная неживая поверхность; <sup>4</sup>—ближняя неживая поверхность.

Микробиологическая структура секрета ротоглотки и мокроты показана на Рисунке 9.

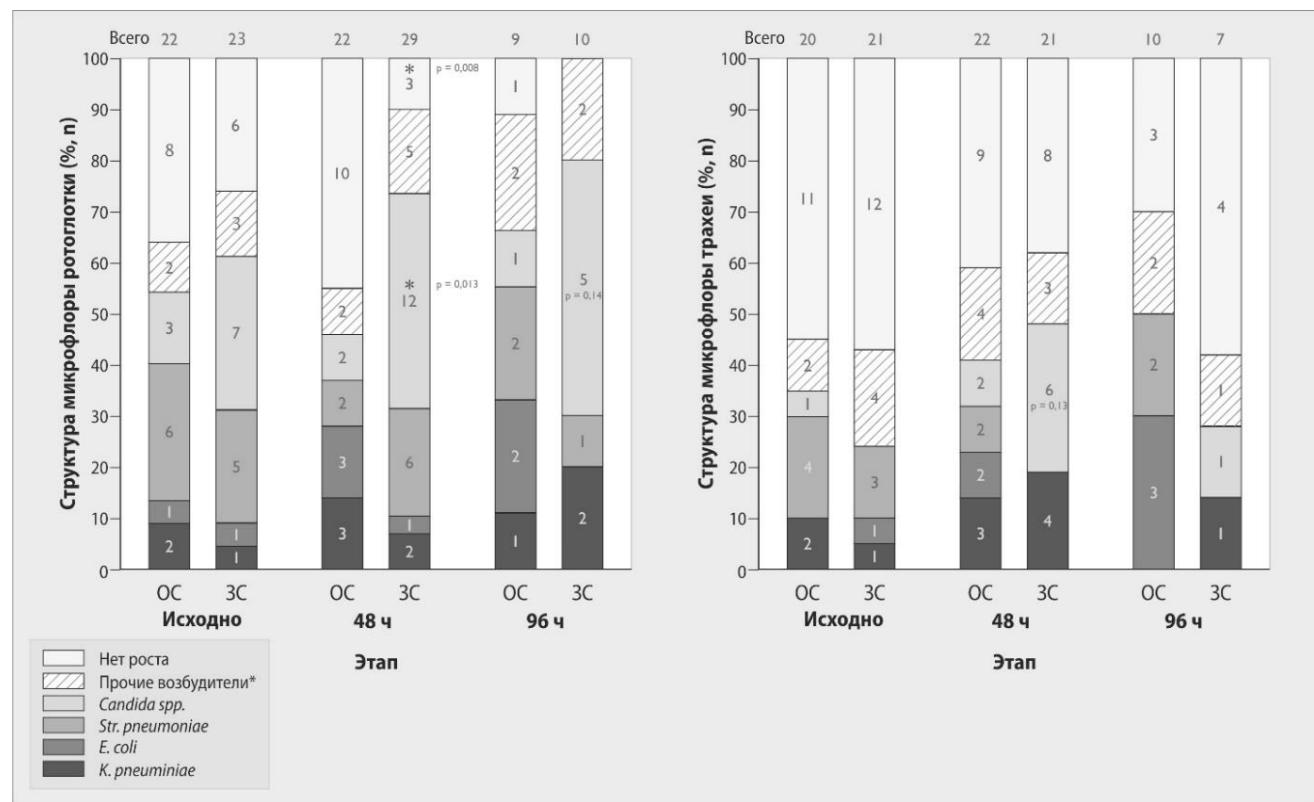


Рисунок 9 - Микробиологическая структура секрета ротоглотки и трахеи.

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

Не выявлено межгрупповых различий в частоте выявления типичных возбудителей ВАП, выделенных из секрета ротоглотки и мокроты. Согласно полученным данным у пациентов группы 3С в случаях ранней ВАП были выделены следующие возбудители: *K. pneumoniae* ( $10^4$  и  $10^5$ ; два случая, 67 %) и *S. aureus* ( $10^5$  КОЕ/мл; один случай, 33 %). В группе ОС с ранней ВАП выделены *Str. pneumoniae* ( $10^7$  КОЕ/мл; два случая, 40%), *K. pneumoniae* ( $10^3$  КОЕ/мл; один случай, 20 %), *E. faecalis* ( $10^8$  КОЕ/мл; один случай, 20 %), *Cinobacter spp.* ( $10^6$  КОЕ/мл; один случай, 20 %). При поздней ВАП преобладала *E. coli* ( $10^3$ ,  $10^3$  и  $10^5$  КОЕ/мл; три случая, 75%) и *Str. pneumoniae* ( $10^5$  КОЕ/мл; один случай, 25 %). В

группе ЗС среди возбудителей через 48 и 96 ч не выявлены *E. coli* и *Str. pneumoniae*.

В случае развития ВАТ не обнаружены различия в частоте выделения типичных возбудителей: в группе ЗС (один пациент) основным патогеном была *K. pneumoniae*  $10^7$  КОЕ/мл; а в группе ОС (два пациента) — *K. pneumoniae*  $10^5$  КОЕ/мл и *A.baumannii*  $10^8$  КОЕ/мл. Анализ ассоциации микрофлоры по объектам микробиологического исследования представлен в Таблицах 8 и 9.

В Таблице 9 показано, что анализ контаминации твердых неживых поверхностей не выявил достоверных межгрупповых различий между близкими и удаленными неживыми поверхностями (БНП и УНП). При микробиологическом исследовании контаминации твердых неживых поверхностей в обеих группах преобладали *S. epidermidis* и *S. saprophyticus*, выявленные на БНП в 20 % и 58 % случаев, а на УНП в 11 % и 75 % случаев, соответственно; при этом достоверных различий отмечено не было. Не выявлено различий и в частоте совпадения возбудителей, выделенных из трахеи пациента и с БНП/УНП (Таблица 9).

Таблица 8 - Выявление роста и совпадение микрофлоры (по меньшей мере, по одному микроорганизму) между ротоглоткой и трахеей.

Событие	Группа	Этап			
		Исходно <i>n</i> = 20 / 20		48 ч <i>n</i> = 20 / 20	
Объект		РГ	ТР	РГ	ТР
Выявление м/о, <i>n</i> (%)	ОС	12 (60%)	9 (45%)	10 (50%)	11 (55%)
	ЗС	14 (70%)	8 (40%)	17 (85%)*	12 (60%)
Совпадение, <i>n</i> (%) РГ/ТР	ОС	3 (15 %)		5 (25 %)	
	ЗС	5 (25 %)		8 (40 %)	

ОС — группа открытой санации; ЗС — группа закрытой санации; РГ — ротоглотка; ТР — трахея. \* —  $p < 0,05$  при сравнении с группой ОС.

Таблица 9 - Выявление роста и совпадение микрофлоры (по меньшей мере, по одному микроорганизму) между трахеей и неживыми поверхностями.

Событие	Группа	Этап			
		48 ч n = 20 / 20		96 ч n = 9 / 6	
Объект		БНП	УНП	БНП	УНП
Выявление м/о, n (%)	ОС	20 (100 %)	20 (100 %)	9 (100 %)	9 (100 %)
	ЗС	18 (90 %)	20 (100 %)	6 (100 %)	6 (100 %)
Совпадение ТР– БНП, n (%)	ОС	2 (10 %)		1 (11 %)	
	ЗС	1 (5 %)		1 (17 %)	
Совпадение ТР– УНП, n (%)	ОС	Нет (0 %)		Нет (0 %)	
	ЗС	Нет (0 %)		Нет (0 %)	

ОС — группа открытой санации; ЗС — группа закрытой санации; ТР — трахея; БНП — ближняя «неживая» поверхность (контуар ИВЛ); УНП—удаленная «неживая» поверхность (спинка кровати).

При сравнении подгрупп пациентов с развивающейся ВАП и неосложненным течением ИВЛ (Таблица 10) через 48 ч выявлены достоверные различия в частоте выделения патогенных микроорганизмов из трахеи. В подгруппе ВАП патогенная и условно-патогенная микрофлора выделена у 10 пациентов (83 % всех случаев ВАП), тогда как у пациентов без ВАП — в 13 случаях (46%) ( $\chi^2$  4,68;  $p = 0,03$ ). В подгруппе пациентов с ВАП в начале исследования частота случаев совпадения микрофлоры ротоглотки и трахеи (по меньшей мере, по одному виду микроорганизма) была достоверно выше, чем при неосложненном течении ИВЛ, составив 42 % и 11 %, соответственно ( $p = 0,038$ ).

Таблица 10 - Выявление и совпадение микрофлоры между ротоглоткой и трахеей в подгруппах пациентов с ВАП и неосложненным течение ИВЛ.

Эффект	Подгруппа / этап					
	ВАП n = 12			Без ВАП n = 28		
	Исходно	48 ч	96 ч	Исходно	48 ч	96 ч
Выявление (Р / Т), (%)	+ 75% / + 50%	+ 83% / + 83%*	+ 67% / + 42%	+ 61% / + 39%	+ 61% / + 46%	+ 86% / + 43%
Совпадение, (%)	Да, 42%**	Да, 58%	Да, 33%	Да, 11%	Да, 25%	Да, 29%

(-) — нет роста флоры; (+) — есть рост флоры; Р — ротоглотка; Т — трахея; \* —  $\chi^2$  4,56,  $p = 0,03$ ; \*\* —  $p = 0,038$  (точный тест Фишера).

### 3.1.2 Влияние закрытой санации на бессимптомную колонизацию, состояние внешнего дыхания, ультразвуковую картину состояния паренхимы легких и воспалительный ответ

#### Бессимптомная колонизация верхних дыхательных путей

Согласно данным, представленным в Таблице 8, на 48 ч ИВЛ в группе ЗС частота БСК ротоглотки составила 85 % по сравнению с 50% в группе ОС ( $\chi^2$  4,1;  $p = 0,04$ ). На остальных этапах межгрупповых и внутригрупповых различий в частоте БСК ротоглотки и трахеи не обнаружено. Также не было выявлено и различий по совпадению микрофлоры ротоглотки и трахеи. На 48 ч обнаружена достоверно более выраженная БСК ротоглотки *Candida spp.* в группе ЗС. Этот микроорганизм был выделен у двух пациентов группы ОС ( $10^5$  ( $10^3$ – $10^6$ ) КОЕ/мл) и у 12 пациентов группы ЗС ( $10^6$  ( $10^4$ – $10^7$ ) КОЕ/мл) ( $p = 0,013$ ). Отсутствие какого-либо роста из ротоглотки на 48 ч зарегистрировано у 10 пациентов группы ОС и у трех группы ЗС ( $p = 0,008$ ; Рисунок 9). Общая частота БСК трахеи составила 37,5 % (15 пациентов) и не отличалась между группами ОС и ЗС: у 6 (30 %) и 9 (45 %) пациентов (у одного пациента ассоциация двух микроорганизмов), соответственно.

В группе ЗС выделены три представителя семейства *Enterobacteriaceae* (*K.*

*pneumoniae*  $10^3$ – $10^4$  КОЕ/мл, *K. oxytoca*  $10^3$  КОЕ/мл), один — *A.baumannii*  $10^4$  КОЕ/мл и шесть — *Candida spp.*  $10^3$ – $10^6$  КОЕ/мл; в группе ОС — четыре штамма *Enterobacteriaceae* (*K. pneumoniae*  $10^3$  и  $10^3$  КОЕ/мл, *E. coli*  $10^3$  КОЕ/мл, *Enterobacter spp.*  $10^3$  КОЕ/мл), один случай *Str. pneumoniae*  $10^3$  КОЕ/мл и один штамм *C. albicans*  $10^3$  КОЕ/мл. Не выявлено межгрупповых отличий в структуре колонизации трахеи. Обнаружена тенденция к более высокой частоте *Candida spp.* в группе ЗС ( $p = 0,14$ ). Не выявлено межгрупповых различий в совпадении микрофлоры ротоглотки и трахеи в группах ЗС 5 (55 %) и ОС — 4 (67 %) случая. Частота одновременного выделения грибов рода *Candida* из ротовой полости и трахеи у пациентов с БСК в группе ЗС составила 33 % (3 случая).

### **Анализ параметров ИВЛ и оксигенации при проведении санации**

На этапах исследования различий между группами ОС и ЗС по параметрам ИВЛ и оксигенации не выявлено, за исключением более высокой фракции вдыхаемого воздуха в первые 12 ч в группе ЗС по сравнению с группой ОС. Частота и продолжительность санации ТБД, а также изменение  $SpO_2$  до, во время и после санации также не показали достоверных различий, за исключением  $SpO_2$  во время санации через 48 ч после начала ИВЛ с более высокими значениями в группе ОС (100 (99–100 %), чем в группе ЗС (99 (96–100 %) ( $p = 0,001$ ).

### **Ультразвуковой контроль и оценка по шкале CEPPIS**

На этапах исследования различий между группами ОС и ЗС по степени деаэрации по шкале LUS (Lung Ultrasound Score, УЗК) не выявлено: исходно 4 (0–10) и 5 (0–12) баллов, соответственно ( $p = 0,95$ ), через 48 ч 6 (5–9) и 6 (3–12) баллов, соответственно ( $p = 0,86$ ), через 96 ч 9 (4–14) и 9 (5–14) баллов ( $p = 0,96$ ). Также не обнаружено различий при сравнении по LUS пациентов с ВАП и неосложненным течением ИВЛ. При внутригрупповом анализе динамики выявлено достоверное снижение аэрации в группе ОС, на 96 ч по сравнению с исходным уровнем: с повышением оценки по LUS с 4 (0–10) до 9 (4–14 баллов),  $p = 0,05$ . В группе ЗС, а также у пациентов с ВАП и без ВАП степень деаэрации не отличалась в динамике.

При УЗК консолидации обнаружены на 48 и 96 ч у 31 (78 %) и 15 (100 %) пациентов, соответственно; при выполнении РКТ — у 26 (65 %) и 12 (80 %) пациентов, соответственно. В группах ОС и ЗС консолидация легочной паренхимы выявлена у 74 % (14 пациентов) и 90 % (9 пациентов), на 48 и 96 ч ИВЛ, соответственно; при РКТ — у 12 (60 %) и 8 (80 %) пациентов, на 48 и 96 ч ИВЛ, соответственно; в группе ЗС на 48 и 96 ч при УЗК у 17 (85%) и 6 (100 %) пациентов, соответственно; при РКТ — у 14 (70 %) и 4 (67 %) пациентов, соответственно ( $p < 0,005$ ). У всех пациентов с развившейся в ходе исследования ВАП (12 пациентов (30 %)) при УЗК и РКТ легких была выявлена инфильтрация легочной ткани. При УЗК состояния паренхимы легких с РКТ во всех временных интервалах оценка при УЗК достоверно коррелировала с данными РКТ по наличию или отсутствию инфильтрации: на начало ИВЛ  $\rho = 0,75$ ,  $p < 0,001$ ; на 48 ч  $\rho = 0,676$ ,  $p < 0,001$ ; на 96 ч  $\rho = 0,52$ ,  $p = 0,04$ .

Частота выявления ВАП по шкале CEPPIS составила 37,5 % (15), что было на 25 % (три случая) выше в сравнении с оценкой по шкале CPIS (30 %, 12) ( $\chi^2$ -тест;  $p = 0,48$ ). На всех временных этапах обнаружена корреляция между оценкой по шкалам CPIS и CEPPIS: исходно ( $\rho = 0,43$ ,  $p < 0,01$ ), на 48 ч ( $\rho = 0,61$ ,  $p < 0,001$ ) и 96 ч ( $\rho = 0,61$ ,  $p = 0,02$ ); а также между оценкой по SOFA и CEPPIS исходно и через 48 ч:  $\rho = 0,36$ ,  $p = 0,02$  и  $\rho = 0,49$ ,  $p < 0,01$ , соответственно. Не обнаружено корреляции между оценкой по CEPPIS и лабораторными маркерами инфекционного процесса (С-РБ, лейкоциты и sTREM-1).

### **Маркеры воспаления и инфекции**

Мы не выявили значимых межгрупповых различий по концентрации лейкоцитов, С-РБ, РСТ и sTREM-1. Обнаружено нарастание концентрации С-РБ на 48 и 96 ч по сравнению с исходным уровнем в группе ОС — с 8,5 (3,0–21,0) до 183 (46–308) и 181 (122–261) мг/л, соответственно, ( $p < 0,01$  и  $p = 0,017$ , соответственно). В группе ЗС увеличение концентрации С-РБ зарегистрировано только на 48 ч с повышением с 40 (3–176) до 178 (83–262) мг/л ( $p = 0,035$ ). Также в группе ОС наблюдали достоверное повышение концентрации РСТ на 48 ч в

сравнении с первыми 12 ч ИВЛ — с 0,45 (0,2–0,8) до 0,67 (0,5–3,7) нг/мл, ( $p = 0,002$ ) без значимых изменений в группе ЗС на всех временных отрезках.

При межгрупповом сравнении выявлена более низкая концентрацию С-РБ в группе с развивающейся ВАП по сравнению с группой без ВАП в первые 12 ч ИВЛ — 6 (1–14) мг/л и 25 (4–133) мг/л, соответственно ( $p = 0,05$ ). Концентрация РСТ в группе с развивающейся ВАП была достоверно выше, чем в группе с неосложненным течением ИВЛ на 48 ч ИВЛ — 2,6 (0,6–18,6) и 0,53 (0,5–0,96) пг/мл, соответственно ( $p = 0,03$ ). Выявлена тенденция к меньшей концентрации биомаркера у пациентов без ВАП на 96 ч 0,55 (0,26–0,9) пг/мл и 2,8 (1,8–39,4) пг/мл, соответственно ( $p = 0,07$ ).

В группе с развивающейся ВАП обнаружены достоверные различия в концентрации С-РБ на 12 и 48 ч, а также на 12 и 96 ч: 6 (1–14) и 163 (51–319) мг/л и до 180 (120–266) мг/л,  $p = 0,005$  и 0,018, соответственно; а также для РСТ на 48 и 96 ч по сравнению с исходной концентрацией биомаркера — с 0,5 (0,2–1,5) до 2,6 (0,6–18,6) пг/мл и до 2,8 (1,8–39,4) пг/мл,  $p = 0,02$  и 0,046, соответственно. В группе с неосложненным течением инвазивной ИВЛ обнаружено нарастание только концентрации С-РБ на 48 ч по сравнению с исходным — с 25 (4–133) до 191 (73–265) мг/мл ( $p = 0,006$ ).

Концентрация sTREM-1 не отличалась между группами ОС и ЗС, но через 48 ч обнаружена тенденция к более высокой концентрации биомаркера в группе ЗС 8,4 (5,6–14,0) и 5,2 (4,0–15,1) пг/мл, соответственно ( $p = 0,18$ ). Мы не обнаружили значимых внутригрупповых изменений концентрации sTREM-1 в группах ОС ( $p = 0,58$ ) и ЗС ( $p = 0,5$ ), а также в подгруппах ВАП ( $p = 0,35$ ) и неосложненным течением ИВЛ ( $p = 0,74$ ). Концентрация sTREM-1 при сравнении между подгруппами ВАП и без ВАП был ниже в группе пациентов с ВАП ( $p = 0,04$ ).

Не выявлено какой-либо ассоциации между оценкой по CPIS и концентрацией sTREM-1 на 48 и 96 ч у пациентов с развивающейся ВАП, в группе ОС через 48 и 96 ч, а также в группе ЗС через 96 ч. В группе ЗС через 48 ч

обнаружена корреляция концентрации sTREM-1 и оценки по шкале CPIS ( $rho = 0,48, p = 0,049$ ).

### **Оценка органной функции и системного воспалительного ответа**

Оценка по шкале SOFA при начале проведения инвазивной ИВЛ в группах ОС и ЗС не различалась. Через 48 ч исследования оценка по шкале SOFA была достоверно ниже у пациентов ЗС — 5 (2–8) при 7 (5–12) баллах в группе ОС ( $p = 0,05$ ) и не отличалась между группами через 96 ч. Степень выраженности органной дисфункции также не отличалась между подгруппами пациентов с ВАП и без ВАП: исходно — 7 (4–10) и 8 (4–10) баллов, соответственно ( $p = 0,76$ ); через 48 ч — 8 (5–12) и 6 (3–8) баллов, соответственно ( $p = 0,11$ ); через 96 ч — 6 (4–7) и 6 (3–8) баллов, соответственно ( $p = 0,69$ ).

У пациентов с летальным исходом оценка по шкале SOFA на 48 ч повышалась по сравнению с исходными значениями — с 8 (5–12) до 9 (7–14) баллов ( $p = 0,048$ ). У выживших пациентов выявлена тенденция к снижению тяжести органной дисфункции в динамике с 8 (4–9) изначально до 5 (3–8) баллов на 48 ч ( $p = 0,18$ ). Между умершими и выжившими пациентами выявлены отличия по выраженности органной дисфункции через 24 ч: 10 (7–12) и 6 (3–8) баллов, соответственно ( $p = 0,003$ ) и через 48 ч: 9 (7–14) и 5 (3–8) баллов, соответственно ( $p = 0,001$ ).

Межгрупповых различий в оценке системного воспалительного ответа (ССВО) и корреляционной связи оценки по шкалам CPIS и SOFA с выраженностью ССВО выявлено не было.

### **Антибактериальная терапия и профилактика**

Частота проведения введения антибактериальных препаратов пациентам в группах ОС и ЗС на 12, 48 и 96 ч составила, 75 % и 80 %, 80 % и 90 %; 89 % и 100 %, соответственно, не показав значимых межгрупповых различий. Не выявлено внутригрупповых различий в частоте применения антибактериальных препаратов. Тридцать три пациента (82,5 %) получали антибиотики с первых суток поступления в ОИТ.

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

В исследование включено 60 пациентов в возрасте 55 (47–66) лет, в общей группе преобладали мужчины ( $n = 37$ ; 62 %). Основные характеристики пациентов, включая нозологическую структуру, представлены в Таблице 11. Не выявлено достоверных различий по демографическим показателям, тяжести состояния и нозологическому профилю.

Таблица 11 - Ключевые характеристики пациентов и нозологическая структура.

Показатель	Группа			<i>p</i>
	Контроль, <i>n</i> = 20	МА, <i>n</i> = 20	БФ, <i>n</i> = 20	
Возраст, лет	55 (47–66)	56 (47–65)	56 (47–69)	0,88
Пол, М / Ж; <i>n</i> (%)	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> , <i>n</i> (%)	8 (40)	7 (35)	8 (40)	0,93
Частота внебольничной колонизации трахеи <sup>2</sup> , <i>n</i> (%)	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, <i>n</i> (%)	4 (20%)	2 (10%)	4 (20%)	0,62
Травматологический, <i>n</i> (%)	2 (10%)	2 (10%)	0	1,00
Нейрохирургический, <i>n</i> (%)	7 (35%)	6 (30%)	12 (60%)	0,46
Неврологический, <i>n</i> (%)	6 (30%)	8 (40%)	3 (15%)	0,46
Терапевтический, <i>n</i> (%)	1 (5%)	1 (5%)	1 (5%)	1,00
Инфекционный, <i>n</i> (%)	0	1 (5%)	0	1,00

Контроль — группа контроля (0,9% раствор натрия хлорида); МА — группа октенидина дигидрохлорида; БФ — группа поливалентного бактериофага.

<sup>1</sup> — соотношение  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  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.

### **3.2.1 Ассоциация мультизональной неселективной и селективной деконтаминации с развитием ВАИО**

#### **Оценка по CPIS, частота ВАП, ВАТ и исходы**

Межгрупповой анализ выявил достоверные различия в количестве баллов при оценке по CPIS на 48 и 120 ч,  $p = 0,009$  и  $p = 0,005$ , соответственно (критерий Краскела–Уоллеса). Последующий попарный межгрупповой анализ с помощью  $U$ -теста Манна–Уитни с поправкой Бонферрони позволил обнаружить различия между следующими группами: на 48 ч между группами контроля и БФ оценка по CPIS составила 4 (3–6) и 2 (1–3), соответственно, ( $p = 0,002$ ); на 120 ч между группами контроля и МА — 5 (4–7) и 2 (1–4) балла, соответственно ( $p = 0,002$ ). При сравнении на 48 ч групп контроля и МА на пятые сутки групп МА и БФ отмечена тенденция к межгрупповым различиям оценки по CPIS ( $p = 0,052$  и 0,03, соответственно).

В контрольной группе оценка по CPIS повышалась к 48 и 120 ч ( $p < 0,001$  и 0,01 в сравнении со значениями на момент включения, соответственно), а также отмечена тенденция к повышению оценки между 48 и 120 часами ( $p = 0,03$ ). При сравнении с исходным значением в группе МА оценка по CPIS также достоверно нарастала через 48 ч ( $p = 0,01$ ), но не показала значимых различий при сравнении исходных значений с таковыми на 120 ч; а также на 48 и 120 ч. В группе БФ значимое повышение оценки по CPIS выявлено на 120 ч по сравнению с показателями на 48 ч ( $p = 0,014$ ), а также отмечена тенденция к повышению на 48 и 120 ч по сравнению с исходной ( $p = 0,07$  и 0,02, соответственно). Изменения оценки по CPIS представлено на Рисунке 10.

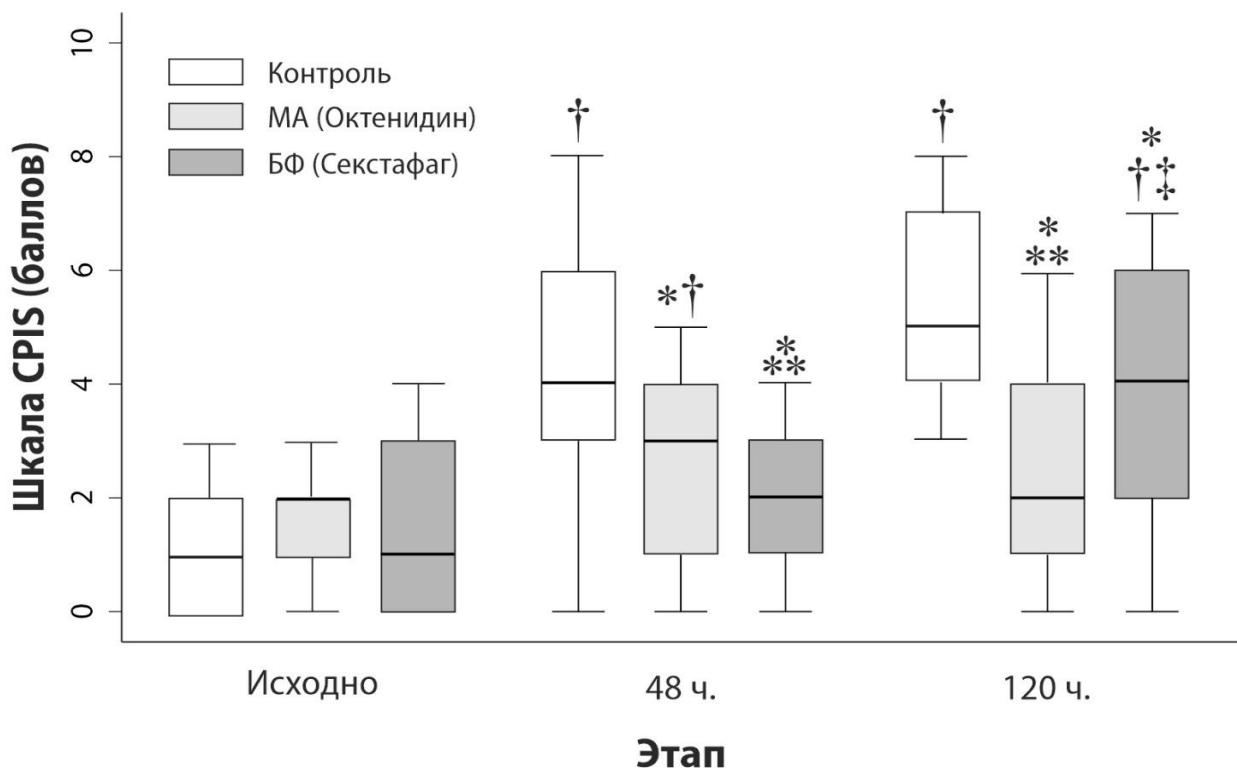


Рисунок 10 - Изменения оценки по шкале CPIS в группах исследования на третьи (через 48 ч) и пятые (на 120 ч) сутки.

**Контроль** — группа контроля (0,9% NaCl); **МА** — группа октенидина дигидрохлорида; **БФ** — группа поливалентного бактериофага. **CPIS** — клиническая шкала легочной инфекции. \* —  $p < 0,05$  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).

Основные характеристики ВАИО и вторичные исходы представлены в таблице 12.

Таблица 12 - Основные характеристики ВАИО и клинических исходов.

Показатель	Группа			<i>p</i>
	Контроль <i>n</i> = 20	МА <i>n</i> =20	БФ <i>n</i> =20	
<b>Характеристики ВАИО</b>				
ВАП, <i>n</i> (%)	10 (50)	3 (15)*	3 (15)*	0,015
ВАТ, <i>n</i> (%)	2 (10)	2 (10)	5 (25)	0,07
Нозокомиальной пневмонии (НП) <sup>1</sup> <i>n</i> (%)	0	3 (15)	3 (15)	0,16
Сроки развития ВАП, ч	80 (59–106)	73 (49–122)	125 (121–132)	0,08
Сроки развития НП, сут.	–	16 (14–25)	18 (6–21)	1,0
<b>Исходы</b>				
Продолжительность ИВЛ, ч	114 (68–222)	167 (125–205)	140 (68–234)	0,62
Трахеостомия <sup>2</sup> , <i>n</i> (%)	7 (35)	10 (50)	8 (40)	0,62
Прекращение ИВЛ ранее пятих суток, <sup>3</sup> <i>n</i> (%)	11 (55)	4 (20)	9 (45)	0,07
Продолжительность нахождения в ОИТ, ч	8 (5–16)	11 (6–14)	8 (4–14)	0,35
Продолжительность нахождения в стационаре, сут.	28 (12–38)	27 (11–29)	17 (11–30)	0,35
Летальность <sup>4</sup> , <i>n</i> (%)	5 (25)	7 (35)	6 (30)	0,79

Контроль — группа контроля (0,9% раствор натрия хлорида); МА — группа октенидина дигидрохлорида; БФ — группа поливалентного бактериофага; ВАП — вентилятор-ассоциированная пневмония; ВАТ—вентилятор-ассоциированный трахеобронхит; ИВЛ—искусственная вентиляция легких; ОИТ — отделение интенсивной терапии.

<sup>1</sup>— оценка производилась на 28 сутки (в период госпитализации); <sup>2</sup> — трахеостомия, выполнена при продолжительности ИВЛ более 121 часа; <sup>3</sup> — число пациентов, которым ИВЛ была прекращена по причине экстубации или смерти в период между 48 и 120 часами. \* —  $\chi^2$  Пирсона.

Общая частота развития всех ВАИО достоверно не отличалась между группами и составила 12 (60 %), 5 (25 %) и 8 (40 %) случаев, соответственно. Отмечена тенденция к меньшей частоте развития ВАИО в группе МА (*p* = 0,08).

Суммарная частота ВАП составила 27 % и, соответственно, была диагностирована у 16 из 60 пациентов, при этом ранняя пневмония встречалась чаще, чем поздняя: у 11 (19 %) и 5 (8 %) пациентов, соответственно, ( $\chi^2 = 4,36; p = 0,037$ ). ВАП была верифицирована у 50% (10) пациентов в группе контроля, что было значимо выше, чем в группах исследования МА и БФ — 15 % (6) пациентов (15%) ( $\chi^2 = 8,35, p = 0,015$ ; V-критерий Крамера 0,37,  $p = 0,015$ ; OP = 0,3, ДИ<sub>95%</sub> 0,13–0,7), снижение абсолютного риска 35%, снижение относительного риска 70%, NNT 2,85). (Рисунок 11–А). Частота ВАП в группе МА была достоверно ниже по сравнению с группой контроля: три (15 %) и 10 пациентов (50 %), соответственно, ( $\chi^2$  с поправкой на правдоподобие 5,8,  $p = 0,016$ ; V-критерий Крамера 0,37,  $p = 0,15$ ; OP = 0,3, ДИ<sub>95%</sub> 0,1–0,93), снижение абсолютного риска 35 %, снижение относительного риска 70 %, NNT=2,85). Такие же данные получены при сравнении группы БФ и контроля, где частота ВАП составила также 15%.

Ранняя пневмония (48–120 ч) достоверно чаще развивалась в группе контроля — 45 % (9 пациентов), чем в группах исследования — 10 % пациентов группы МА (2); в группе БФ ранняя ВАП не зарегистрирована) (точный тест Фишера 0,0004,  $p < 0,05$ ). Достоверных различий в частоте возникновения поздней ВАП между группами контроля (1 пациент (5 %)) и группами исследования (группа МА — 1 (5 %) и БФ — 3 (15 %)) не обнаружено (точный тест Фишера 0,65,  $p > 0,05$ ). Выявлена тенденция к более позднему началу ВАП в группе БФ ( $p = 0,08$ ) (Рисунок 11–Б).

Зарегистрирована тенденция к более частому возникновению ВАТ в группе БФ (точный тест Фишера  $p = 0,07$ ) (Рисунок 11–А). У пациентов с ВАТ оценка по шкале CPIS была выше по сравнению с таковыми, не имевшими инфекционных осложнений, составив на вторые сутки ИВЛ 3 (2–4) и 2 (1–3) балла, соответственно ( $p = 0,04$ ), на пятые сутки ИВЛ — 4 (4–5) и 2 (1–3) балла, соответственно ( $p < 0,001$ ). При оценке по CPIS в первые сутки ИВЛ достоверных различий между подгруппами пациентов с ВАТ и таковых без инфекционных осложнений выявлено не было.

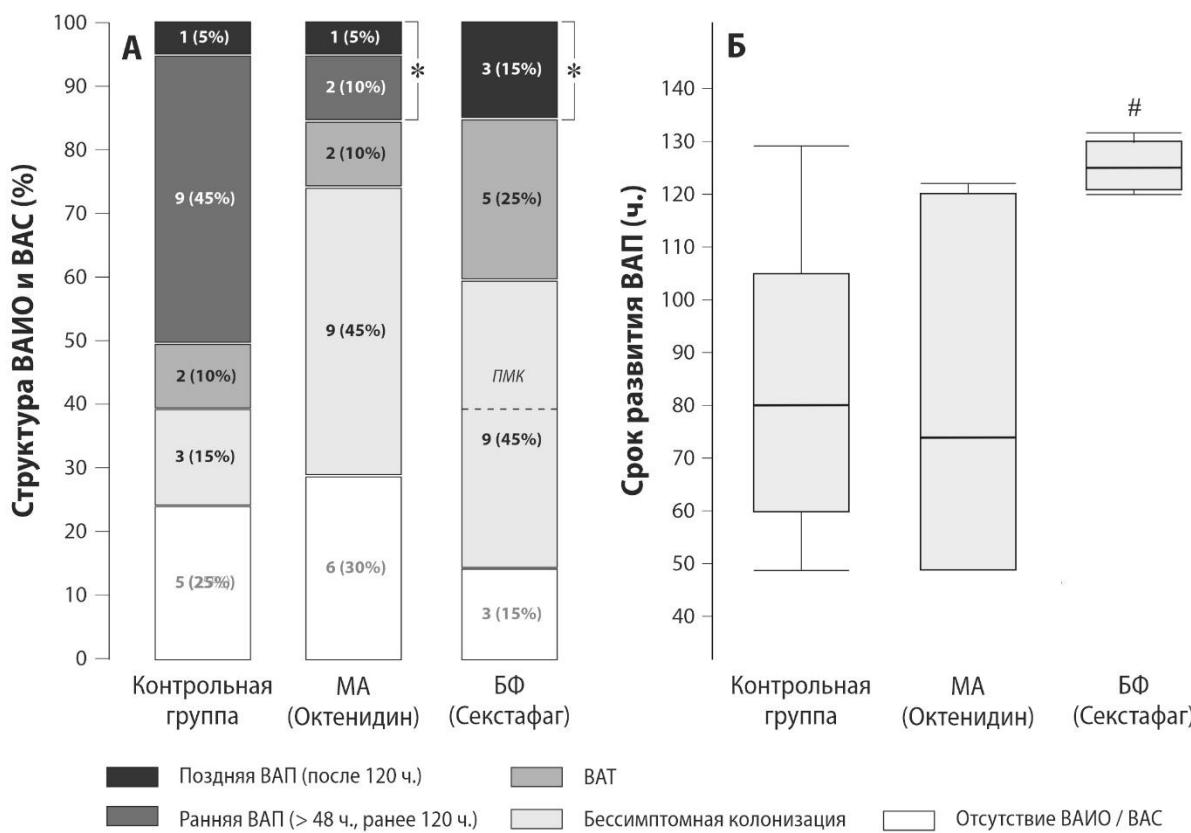


Рисунок 11 - Структура вентилятор-ассоциированных инфекционных осложнений и вентилятор-ассоциированных событий (А). Сроки развития вентилятор ассоциированной пневмонии (Б).

\* — При межгрупповом сравнении частоты всех случаев ВАП (Панель А): критерий Краскела–Уоллеса  $\chi^2 = 8,35$ ;  $p = 0,015$ ; \*\* для групп МА и БФ  $\chi^2$  с поправкой на правдоподобие 5,8;  $p = 0,016$ ; критерий V Крамера = 0,37;  $p = 0,15$ ; OR = 0,3 (ДИ95% 0,1–0,93), снижение абсолютного риска 35%, снижение относительного риска — 70%, NNT — 2,85).

При межгрупповом сравнении срока развития пневмонии (Панель Б) выявлена тенденция к более позднему началу ВАП в группе БФ ( $p = 0,08$ ; критерий Краскела–Уоллеса).

**ВАИО** — вентилятор-ассоциированные инфекционные осложнения; **ВАС** — вентилятор – ассоциированные события; **МА** — группа октенидина дигидрохлорида; **БФ** — группа поливалентного бактериофага. **ВАП** — вентилятор-ассоциированная пневмония; **ВАТ** — вентилятор-ассоциированный трахеобронхит. ПМК — полимикробная колонизация.

При сравнении подгрупп пациентов с ВАП и таковых с неосложненным течением ИВЛ не выявлено различий в продолжительности ИВЛ и длительности нахождения в стационаре, тогда как продолжительность нахождения в ОИТ была достоверно выше у пациентов с ВАП: 13 (7–18) сут. и 9 (5–14) сут., соответственно,  $p = 0,017$ .

Летальный исход в стационаре зарегистрирован у 30 % пациентов: 5 (25 %) в группе контроля, 7 (35 %) в группе МА и 6 (30 %) пациентов в группе БФ; и не различалась между группами,  $p = 0,79$ . В подгруппе пациентов с развивающейся ВАП летальность составила 50 % (8 пациентов) и была несколько выше уровня летальности по сравнению с пациентами с неосложненным течением инвазивной ИВЛ (точный критерий Фишера,  $p = 0,06$ )

Не выявлено влияния ВАТ на продолжительность ИВЛ, длительность госпитализации в ОИТ и стационар, а также влияние на летальность.

### Этиология и микробиологическая структура ВАИО

Микробиологическая структура, включая полимикробную инфекцию (ПМИ), ранней и поздней ВАП и ВАТ, представлена на рисунках 12–А и 12–Б.

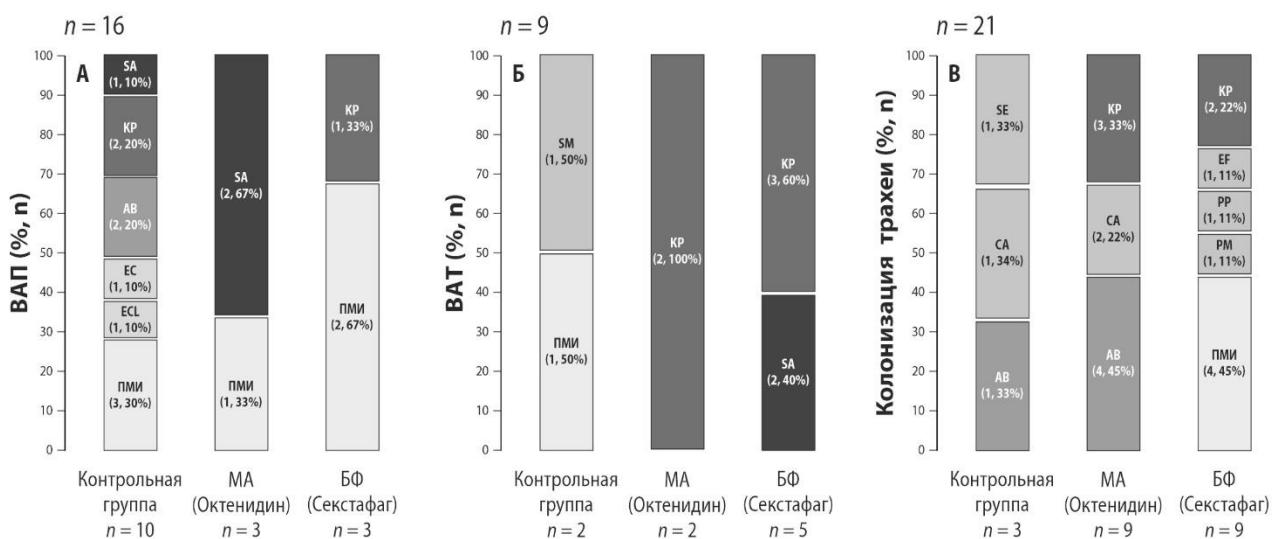


Рисунок 12 - Микробиологическая структура вентилятор-ассоциированной пневмонии (А), вентилятор-ассоциированного трахеобронхита (Б) и бессимптомной колонизации трахеи (В). (Представлено абсолютное число случаев и процентное отношение).

**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: KP–AB–RT, KP–AB и KP–PA; в группе МА: KP–AB; в группе БФ: KP–AB и KP–PA. Для VAT в контрольной группе: SA–AB. ПМК в группе БФ: KP–SS, SE–CA, SE–SV и AB–CA.

Среди всех возбудителей ВАП в целом и с учетом ПМИ преобладали *K. pneumoniae* (9 изолятов, 56 %), *A. baumannii* (6 изолятов, 38 %) и *S. aureus* (3 изолята, 19 %). Для случаев ранней ВАП структура превалирующих возбудителей была схожей, а все случаи поздней ВАП были вызваны *K. pneumoniae* (5 изолятов; 31 %) (рисунок 12–А). Частота выделения ПМИ среди всех пациентов с ВАП ( $n = 16$ ) составила 38 % (6 случаев) и не показала межгрупповых различий. Поздняя полимикробная ВАП, зарегистрирована в группах МА и БФ; в контрольной группе все случаи ПМИ выявлены при ранней ВАП.

Случаи ВАТ ( $n = 9$ ) были в основном вызваны *K. pneumoniae* (5 изолятов; 56%), *S. aureus* (3 изолята; 33%). Поздний ВАТ во всех группах был ассоциирован с выделением *K. pneumonia* (4 изолята, 45%), при этом выявлен один случай ПМИ (Рисунок 12–Б).

### **3.2.2 Ассоциация деконтаминации с вентилятор-ассоциированными событиями**

#### **Бессимптомная колонизация верхних дыхательных путей**

БСК трахеи была 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 (3 (15 %), 9 (45 %) и 9 (45 %), эпизодов, соответственно, ( $p = 0,07$ )), а также повышение частоты ПМК в группе БФ у четырех пациентов (44 %) при отсутствии ПМК в группах контроля и МА ( $p < 0,01$ ) (Рисунки 11–А и 12–В). Микробиологическая структура БСК также значимо не отличалась между группами (рисунок 12–В). С учетом полимикробных случаев, колонизация трахеи была ассоциирована с выявлением, главным образом, *K. pneumoniae* (6 изолятов, 28 %), *A. baumannii* (6 изолятов, 28 %) и *C. albicans* (5 изолятов, 24 %).

## Лабораторный мониторинг и оценка органной дисфункции

Не отмечалось различий по концентрации лейкоцитов, С-РБ и РСТ при межгрупповом анализе. Внутригрупповой анализ концентрации биомаркеров обнаружил их динамическое изменение. В группе контроля отмечалось повышение концентрации С-РБ по сравнению с исходными показателями на 48 ч и пятье сутки 19 (9–72), 108 (56–158) и 99 (47–183) мг/л, соответственно, ( $p = 0,001$  и  $0,036$ , соответственно); и снижение концентрации лейкоцитов с исходного уровня к пятим суткам: с  $10,3 \times 10^9/\text{л}$  ( $7,8$ – $14,9 \times 10^9/\text{л}$ ) до  $8,5 \times 10^9/\text{л}$  ( $6,0$ – $12,0 \times 10^9/\text{л}$ ), соответственно, ( $p = 0,017$ ). Достоверных внутригрупповых изменений концентрации РСТ не отмечали. В группе МА выявлено транзиторное повышение концентрации С-РБ с последующим снижением: 25 (8–64), 143 (102–193) и 126 (57–182) мг/л исходно, на 48 ч и пятье сутки, соответственно ( $p = 0,003$  и  $0,02$ ). Отмечали снижение лейкоцитоза через 120 ч: с  $13,1 \times 10^9/\text{л}$  ( $11,4$ – $15,8 \times 10^9/\text{л}$ ) исходно до  $11,3 \times 10^9/\text{л}$  ( $9,2$ – $12,6 \times 10^9/\text{л}$ ) ( $p = 0,005$ ). Внутригрупповых изменений концентрации РСТ выявлено не было. В группе БФ обнаружено увеличение концентрации С-РБ с к 48 и 120 ч: с 39 (15–120) исходно до 158 (91–180) и 120 (58–156) мг/л, соответственно, ( $p < 0,001$  и  $p = 0,003$ , соответственно); снижение лейкоцитоза от исходного значения к 48 ч с  $12,3 \times 10^9/\text{л}$  ( $10,0$ – $15,1 \times 10^9/\text{л}$ ) до  $10,5 \times 10^9/\text{л}$  ( $8,0$ – $11,6 \times 10^9/\text{л}$ ), ( $p = 0,018$ ) и до  $9,9 \times 10^9/\text{л}$  ( $6,1$ – $15,1 \times 10^9/\text{л}$ ) на пятье сутки ИВЛ ( $p = 0,018$ ).

У пациентов с осложненным течением ИВЛ на пятье сутки отмечена тенденция к повышению концентраций лейкоцитов и РСТ в сравнении с таковыми без ВАП:  $12,6$  ( $9,2$ – $15,6 \times 10^9/\text{л}$ ) и  $9,6$  ( $7,8$ – $12,3 \times 10^9/\text{л}$ ) ( $p = 0,08$ );  $0,5$  ( $0,12$ – $1,8$ )  $0,4$  ( $0,16$ – $0,54$ ) нг/мл ( $p = 0,07$ ), соответственно.

При внутригрупповом анализе в подгруппах с ВАП и не развившейся ВАП зарегистрировано изменение концентраций С-РБ, прокальцитонина и лейкоцитов. В группе с неосложненным течением ИВЛ выявили более высокую концентрацию С-РБ через 48 ч и на 5 сут. по сравнению с исходной: 132 (79–177), 102 (51–174) и 21 (9–70) мг/л, соответственно ( $p < 0,001$  и  $p = 0,008$ , соответственно) и снижение

концентрации к пятym суткам до 102 (51–174) мг/л по сравнению со вторыми сутками ( $p = 0,023$ ); Концентрации РСТ нарастала с 0,33 (0,12–1,0) до 0,5 (0,21–1,0) нг/мл к 48 ч ( $p = 0,04$ ) и в дальнейшем снижалась к пятym суткам до 0,4 (0,16–0,54) нг/мл ( $p = 0,009$ ). Концентрация лейкоцитов у пациентов без ВАП достоверно снижалась в динамике ( $p < 0,05$ ). В группе с осложненным ВАП течением ИВЛ зарегистрировано повышение С-РБ с исходных значений 39 (12–84) мг/л до 155 (104–188) мг/л через 48 ч ( $p = 0,002$ ) и дальнейшим отсутствием динамики к пятym суткам (141 (110–181) мг/л;  $p = 0,26$ ). Внутригрупповых изменений концентраций РСТ и лейкоцитов выявлено не было

У пациентов с БСК трахеи выявлена достоверно более высокая концентрация РСТ на 48 ч (0,74 (0,5–1,8) пг/мл) и тенденция к повышению концентрации С-РБ — 155 (103–197) мг/л по сравнению с пациентами без ВАС — 0,4 (0,13–0,54) пг/мл ( $p = 0,005$ ) и 108 (67–152) мг/л ( $p = 0,053$ ), соответственно. Внутригрупповая динамика биомаркеров у пациентов с БСК была следующей: постепенное снижение лейкоцитоза с  $12,7 \times 10^9/\text{л}$  (10,0–15,6  $\times 10^9/\text{л}$ ) до  $9,2 \times 10^9/\text{л}$  (7,4–12,4  $\times 10^9/\text{л}$ ) в течение пяти суток ИВЛ ( $p = 0,002$ ); повышение концентрации С-РБ через 48 ч инвазивной ИВЛ по сравнению с исходной: с 33 (10–134) мг/л до 155 (103–197) мг/л ( $p = 0,01$ ); снижение концентрации РСТ на пятые сутки в сравнении у 48 ч — с 0,74 (0,5–1,8) до 0,4 (0,25–0,56) пг/мл ( $p = 0,009$ ). У пациентов без БСК трахеи отмечено снижение лейкоцитоза до  $10,3 \times 10^9$  (8,0–11,0  $\times 10^9/\text{л}$ ) через 48 ч и до  $10,1 \times 10^9/\text{л}$  (7,4–13,2  $\times 10^9/\text{л}$ ) на пятые сутки по сравнению с исходным ( $p = 0,001$  и 0,012, соответственно) и нарастание С-РБ через 48 и 120 ч инвазивной ИВЛ до 108 (67–152 мг/л и до 105 (55–166) мг/л по сравнению с первыми сутками ( $p < 0,001$  и 0,004), без изменений концентрации РСТ.

При оценке уровня органной дисфункции (SOFA) ни на одном из этапов исследования не было выявлено меж- и внутригрупповых различий. Оценка органной дисфункции между пациентами с верифицированным диагнозом ВАП и пациентами без осложнений не показала значимых различий. Внутригрупповой анализ подгруппы пациентов с неосложненным течением ИВЛ показал снижение

степени органной дисфункции на пятые сутки по сравнению с первыми 48 ч: 5 (4–6) и 6 (3–7) баллов, соответственно, ( $p = 0,036$ ). Тяжесть органной дисфункции в подгруппе пациентов с ВАП не менялась и составила исходно, через 48 и 120 ч: 7 (4–8), 5 (4–7), 7 (4–7) баллов, соответственно, ( $p > 0,05$ ).

У пациентов с ВАТ не выявлено изменения тяжести органной дисфункции в динамике. Отмечено уменьшение тяжести органной недостаточности у пациентов без ВАТ до 5 (3–6) баллов на пятые сутки проведения инвазивной ИВЛ по сравнению с первоначальной оценкой по шкале SOFA и оценкой через 48 ч ( $p = 0,04$  и 0,01, соответственно).

У пациентов с БСК органная дисфункция была более выраженной по сравнению с пациентами, не имевшими патогенных возбудителей в трахее через 48 ч: 6 (5–9) и 4 (2–7) баллов, соответственно ( $p = 0,012$ ). БСК сопровождалась в динамике улучшением органной функции (оценка по шкале SOFA) через 120 ч по сравнению с дисфункцией на первые сутки и через 48 ч: 5 (4–6); 6 (4–8) и 6 (5–9) баллов, соответственно ( $p = 0,03$  и 0,04, соответственно). Не обнаружено корреляции между оценками по CPIS и SOFA.

## Параметры респираторной поддержки и оксигенации

Наиболее часто во всех группах применялся режим синхронизированной перемежающейся вентиляции, управляемой по давлению или объему (PC–SIMV или VC–SIMV): исходно он применялся в 95% случаев (57 пациентов),  $p < 0,001$ ; через 48 ч — в 70 % (42 пациента),  $p < 0,001$ ; на 5 сутки — в 60 % случаев (21 пациент),  $p = 0,1$ . Помимо вариантов режима SIMV использовался вспомогательный режим ИВЛ с поддержкой давлением (PSV): исходно у трех пациентов (5%), через 48 ч — у 18 пациентов (30 %) и на пятые сутки — у 14 пациентов (40%). Не выявлено межгрупповых отличий по параметрам ИВЛ, а также оксигенации ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ).

У пациентов ВАП мы выявили ухудшение  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  в первые сутки по сравнению с пациентами с неосложненным течением ИВЛ: 276 (230–369) и 350

(291–429) мм рт. ст., соответственно, ( $p = 0,012$ ); и через 48 ч: 299 (222–356) и 361 (288–468) мм рт. ст., соответственно, ( $p = 0,049$ ). К пятому различий между подгруппами отмечено не было.

Анализ общей частоты развития ВАП выявил, что у десяти пациентов (43,5 %) с исходным значением  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  ниже 300 мм рт. ст. была диагностирована пневмония, тогда как у остальных шести пациентов (16%) с верифицированной ВАП первоначальное значение  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  было более 300 мм рт. ст. Дальнейший анализ влияния исходной гипоксемии на частоту развития ВАП в группах обнаружил зависимость только в группе БФ, где частота развития ВАП у пациентов, с исходной гипоксемией (на начало ИВЛ) составила 37,5 % (3 пациента). У пациентов с исходным  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  более 300 мм рт. ст. случаев ВАП не выявлено (точный тест Фишера 0,049,  $p < 0,05$ ). В контрольной группе частота ВАП у пациентов с  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  менее 300 и более 300 мм рт. ст. не различалась и составила: 62,5 % (5 случаев) и 42 % (5 случаев), соответственно (точный тест Фишера  $p = 0,65$ ); в группе МА: 28,5 % (2 случая) и 8 % (1 случай), соответственно (точный тест Фишера  $p = 0,27$ ).

ROC-анализ выявил ассоциацию исходного значения  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  с развитием случаев поздней ВАП с AUC 0,92 ( $p < 0,01$ ; чувствительность 100% (ДИ<sub>95%</sub> 48–100 %), специфичность 83% (ДИ<sub>95%</sub> 64–94 %)). Значение отсечения для  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  составило 275 мм рт. ст. (Рисунок 13).

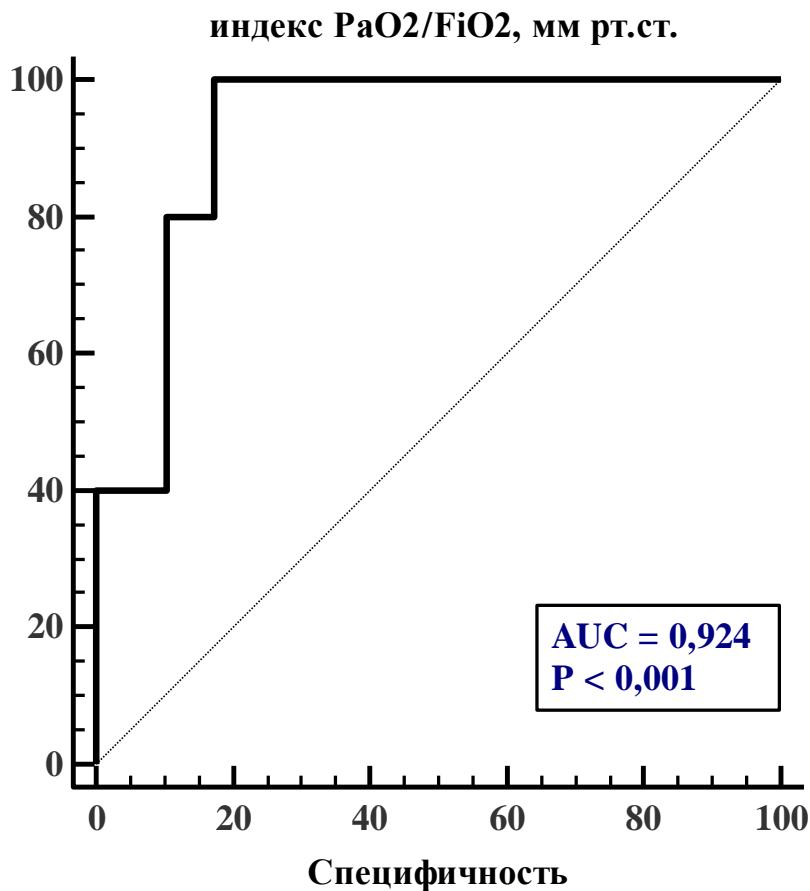


Рисунок 13 - Ассоциация исходной гипоксемии ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  менее 300 мм рт. ст.) и развитием поздней вентилятор-ассоциированной пневмонии.

ROC-анализ влияния исходной гипоксемии на частоту развития ВАТ и колонизацию трахеи не показал достоверной ассоциации этих событий ( $\text{AUC} 0,57$ ,  $p = 0,12$  и  $\text{AUC} 0,57$ ,  $p = 0,2$ , соответственно).

### 3.2.3 Микробиологический мониторинг в динамике

#### Первоначальная (исходная) колонизация верхних дыхательных путей

Колонизация трахеи в первые 24 ч зарегистрирована у 25 (42 %) пациентов и была обнаружена в контрольной группе у 7 (35 %) пациентов, в группах МА и БФ — у 9 (45 %) пациентов в каждой группе, и не показала значимых различий,

также как и частота исходной ПМК. Не выявлено различий между группами и в структуре исходной колонизации. Основными патогенами в группе контроля были *S. aureus* ( $10^3$ – $10^6$  КОЕ/мл) — 33%, *A. baumannii* ( $10^4$ – $10^6$  КОЕ/мл) — 22 %, представители семейства *Enterobacteriaceae* (*E. coli* и *K. pneumoniae*  $10^7$  КОЕ/мл) — 22 %, прочие микроорганизмы составили 33 %. В группе МА основными микроорганизмами были: *S. aureus* ( $10^5$ – $10^7$  КОЕ/мл) — 33 %, *Enterobacteriaceae* (*K. pneumoniae* и *P. mirabilis*  $10^3$ – $10^4$  КОЕ/мл) — 33%, прочие — 34 %. Первоначальная колонизация трахеи в группе БФ была обусловлена главным образом представителями *Enterobacteriaceae* (*K. pneumoniae*, *E. coli* и *Enterobacter* spp.  $10^6$ – $10^7$  КОЕ/мл) — 55 %; оставшиеся пять изолятов (45 %) представлены грамположительными бактериями с титром  $10^3$ – $10^7$  КОЕ/мл.

Не обнаружено влияния исходной колонизации трахеи на частоту развития ВАИО и ВАС (ВАП, ВАТ и отсроченная БСК) — при проведении ROC-анализа получены AUC 0,52,  $p = 0,69$ ; AUC 0,57,  $p = 0,12$ ; AUC 0,58,  $p = 0,2$ ; соответственно. Частота развития ВАП у пациентов контрольной группы с первоначальной колонизацией была значимо выше, по сравнению с группами МА и БФ (суммарно): 4 случая (57 %) и 2 случая (11 %), соответственно, (точный тест Фишера 0,032,  $p < 0,05$ ; ОР 5,3, ДИ<sub>95%</sub> 1,2–22,)). Средний срок развития ВАП в контрольной группе у пациентов с первоначальной колонизацией составил 79 (53–105) ч. Возбудителями ВАП в группе контроля были: *A. baumannii*  $10^8$  и  $10^6$ , *K. pneumoniae*  $10^7$ , *Enterobacter cloacae*  $10^6$ ; в группах МА и БФ *S. aureus*  $10^5$  и ассоциация *A. baumannii*  $10^6$  и *K. pneumoniae*  $10^6$ , соответственно.

## Микрофлора ротоглотки и трахеи

Не обнаружено межгрупповых различий в структуре микрофлоры ротоглотки и трахеи на всех этапах наблюдения. Состав микрофлоры секрета ротовой полости и трахеи детально представлен на рисунках 14 и 15. В структуре микроорганизмов ротовой полости и трахеи после 48 и 120 ч превалировала *K. pneumoniae* — 22 (31 %) и 18 (36 %) изолятов, соответственно, выделенных из

секрета ротовой полости; и 16 (31 %) и 16 (50 %), соответственно, выделенных из мокроты. Анализ частоты микроорганизмов и ассоциации микрофлоры ротоглотки и трахеи в динамике представлен в Таблице 13. Не выявлено достоверных различий между группами по частоте выявления микроорганизмов в ротоглотке и трахее, а также частоты совпадения микрофлоры.

Таблица 13 - Частота выявления микроорганизмов и ассоциации микрофлоры ротоглотки и трахеи (как минимум по одному микроорганизму).

Событие	Группа	Этап					
		Исходно		48 ч		120 ч	
		<i>n</i> = 20 / 20 / 20		<i>n</i> = 20 / 20 / 20		<i>n</i> = 8 / 15 / 11	
Выявление м/о, <i>n</i> (%)	Контроль	РГ	TP	РГ	TP	РГ	TP
	МА	10 (50)	7 (35)	19 (95)	14 (70)	8 (100)	6 (75)
	БФ	12 (60)	9 (45)	13 (65)	11 (55)	13 (87)	9 (60)
Совпадение РГ / TP, <i>n</i> (%)	Контроль	4 (20)		10 (50)		5 (63)	
	МА	5 (25)		6 (30)		7 (47)	
	БФ	5 (25)		10 (50)		9 (82)	

**Контроль** — группа контроля (0,9% раствор натрия хлорида); **МА** — группа октенидина дигидрохлорида; **БФ** — группа поливалентного бактериофага. **РГ** — ротоглотка; **TP** — трахея.

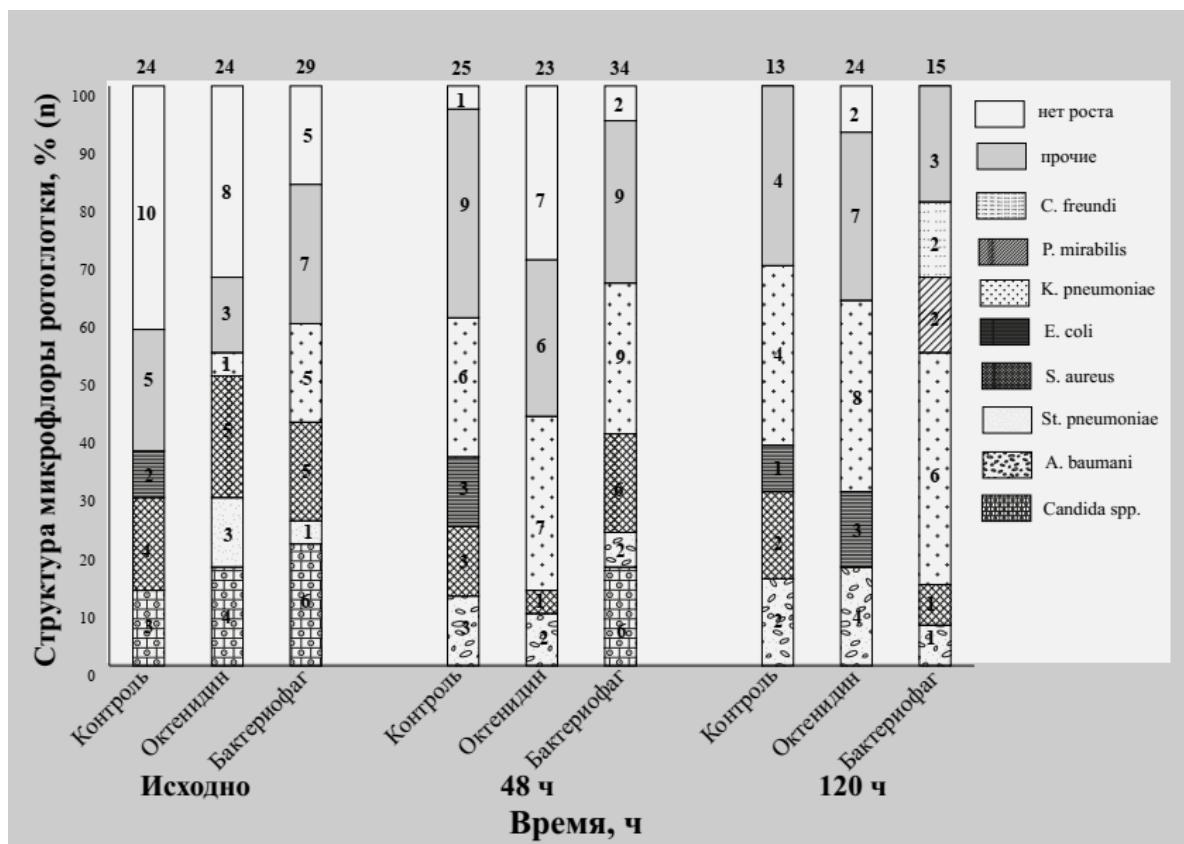


Рисунок 14 - Структура микрофлоры ротоглотки в динамике.

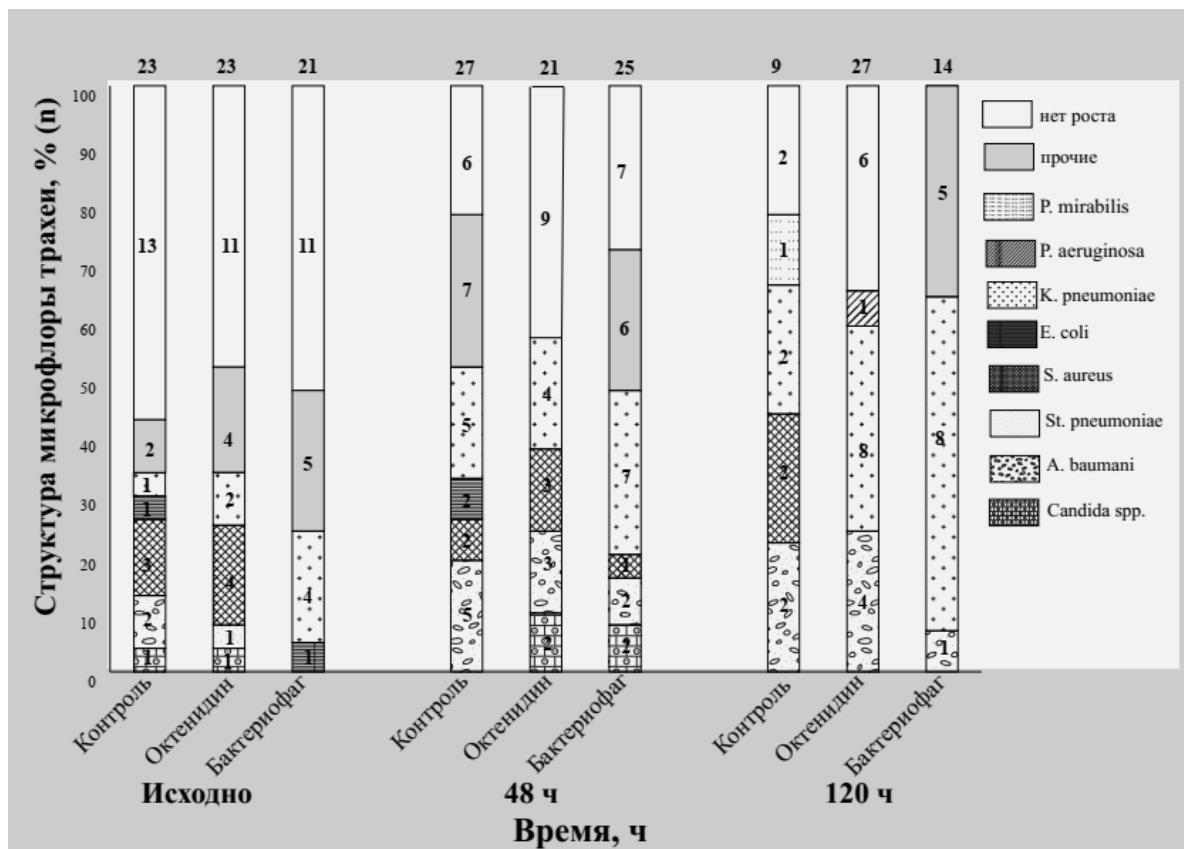


Рисунок 15 - Структура микрофлоры трахеи (БСК) в динамике.

Анализ ассоциации исходной колонизации трахеи и гипоксемии с последующим возникновением ВАП, ВАТ и отдаленной БСК не выявил взаимосвязи (AUC 0,58,  $p = 0,36$ ; AUC 0,53,  $p = 0,67$ ; AUC 0,53,  $p = 0,72$ , соответственно).

### **Антибактериальная терапия и антацидная профилактика**

Антибактериальная терапия в группах контроля, октенидина и бактериофага исходно и на 48 ч проводилась у 85 %, 80 % и 95 % пациентов, соответственно; у пациентов, продолжающих участие в исследовании на 120 ч у 86 %, 93 % и 93 %, соответственно. Частота проведения антибактериальной терапии не отличалась как между группами, так и внутри групп. Пятьдесят два пациента (87%) начинали получать антибактериальные препараты с первых суток проведения ИВЛ.

Антисекреторная терапия проводилась у 100 % пациентов в каждой группе на всех этапах исследования.

## ГЛАВА 4

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Согласно современным представлениям о патогенезе ВАП колонизация ВДП условно-патогенными и патогенными микроорганизмами с формированием биопленок на зубах, в ротовой полости, глотке и подсвязочном пространстве является ключевым источником дальнейшего распространения микробной флоры в нижележащие отделы респираторной системы [61, 77, 80, 96, 106, 119].

У здорового человека, как и у пациента с сохраненным спонтанным дыханием, процессу миграции микроорганизмов из ротовой полости в нижние дыхательные пути противостоит элиминация, реализуемая, главным образом, за счет мукоцилиарного клиренса и адекватного кашлевого рефлекса [15, 76]. Интубация трахеи и инвазивная ИВЛ ассоциированы с угнетением процесса элиминации микроорганизмов и способствуют миграции микрофлоры в дистальные отделы дыхательных путей, например, ЭТТ, являясь «каркасом» для формирования колоний микроорганизмов и биопленок, облегчает их интра- или экстракоронарную миграцию, а проведение ИВЛ с положительным давлением повышает вероятность дистального распространения патогенной бактериальной флоры [15, 50, 61, 77, 96, 119]. Экстракоронарная играет ключевую роль и обусловлена накоплением микроорганизмов в подсвязочном пространстве с дальнейшей капиллярной микроаспирацией по микроскладкам манжеты ЭТТ, в то время как интракоронарный путь зависит, главным образом, от контаминации внутреннего просвета при проведении различных манипуляций, в том числе санации ТБД [61, 77, 80, 96, 106, 119].

Таким образом, интракоронарных (закрытая санация) и экстракоронарных (мультисистемная деконтаминация) барьерных методов, направленных в нашем исследовании на предотвращение формирования и миграции колоний микроорганизмов рассматриваются как перспективные методы профилактики ВАИО. Ранее, этих методов была продемонстрирована в

клинических исследованиях [11, 17–19, 20, 34, 40, 42, 63, 65, 74, 81, 87, 89, 95, 110, 115, 127, 130, 134, 137].

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

### **4.1.1 Влияние применения закрытых санационных систем на развитие вентилятор-ассоциированных инфекционных осложнений**

В течение последних десятилетий ЗСС продолжают широко использоваться в клинической практике интенсивной терапии. Обращает внимание, что значительное количество исследований и мета-анализов, выполненных прежде всего в высокоразвитых странах Европы, не выявили влияния ЗСС на частоту развития ВАП, что показано, например, в работах Lorente L. *et. al.* и Subirana M. *et al.* (Испания, 2005–07 гг.), Jongerden J. P. *et al.* (Нидерланды, 2007 г.), Siempos I. I. *et al.* (Греция, 2008 г.), Hlinková E. *et al.* (Словакия, 2014 г.) [150, 137, 102, 126, 73]. Вместе с тем, исследования, выполненные в неевропейских странах, например, в Южной Индии (David D. *et. al.*, 2011 г) [19], а также в Российской Федерации (Игнатенко О.В. и др. 2018 г.) [6], продемонстрировали значимое снижение риска развития ВАП при использовании ЗСС в комплексе профилактических мероприятий: так, в работе David D. *et. al.*, 2011 г. выявлено снижение частоты ВАП за счет ее поздней формы: OR 1,86; ДИ<sub>95%</sub> 0,91–3,83 [19]. Кроме того, в некоторых исследованиях показано снижение уровня колонизации дыхательных путей при использовании ЗСС: Cha K. S. и Park H. R. ( $p = 0,04$ ) (Южная Корея, 2011 г) [34]. Авторы исследования предполагают, что при проведении ОС риск контаминации санационного катетера, ЭТТ значительно выше, чем при использовании ЗСС, что может быть связано с приверженностью персонала к соблюдению эпидемиологических мероприятий, а также нагрузкой на

средний медицинский персонал.

В первой части нашей работы ВАП была верифицирована у 9 пациентов группы ОС (оценка по шкале CPIS  $\geq 6$  баллов), при этом ранняя ВАП (через 48 ч ИВЛ) развилась у пяти пациентов, а у четырех — через 96 ч ИВЛ. В то же время, при проведении ЗСС ВАП была верифицирована в три раза реже — лишь у трех пациентов и только на этапе 48–96 ч. Таким образом, различия между группами обусловлены, главным образом, частотой развития ВАП после 96 ч в группе ОС. Наши данные соответствуют результатам исследования David D. *et al.*, показавшим значительное снижение частоты развития поздней ВАП при применении ЗСС [19].

Одним из возможных предположений, объясняющим меньшую частоту ВАП в группе ЗС, является меньшее влияние ЗСС на аэрацию легочной ткани и снижение риска ателектазирования [3, 45, 101, 142, 146], а также повреждения легких, оказывающее влияние на развитие инфекционных осложнений во время проведения ИВЛ, например, в ряде экспериментальных работ была обнаружена взаимосвязь между возникновением ОРДС и развитием ВАП (Poroyko V. *et al.*, 2015 г.) [15, 16, 76]. 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: так, одним из объяснений роста частоты возникновения ВАП в клиниках Европы во время пандемии новой коронавирусной инфекции было увеличение соотношения количества пациентов на одного врача и медсестру ОИТ, что, вероятно, ассоциировано с нарушениями эпидемиологического режима при уходе за пациентами ОИТ, в том числе санации ТБД [25, 148].

Несмотря на отсутствие межгрупповых отличий по частоте возникновения ВАТ, в группе ЗС данное осложнение ИВЛ встречается несколько реже, чем описано в современной литературе — 5 % в нашем исследовании и не менее 10 % согласно литературным данным [151, 152]. Возможно меньшая частота развития этого ВАИО при применении ЗСС обусловлена в том числе, влиянием

антибактериальных препаратов, применяемых по внелегочным показаниям у большинства включенных пациентов, приведших к частичной эрадикации патогенной микрофлоры с одновременной колонизацией ВДП *Candida spp.*

Отсутствие единого подхода в диагностике ВАП и ВАТ создает существенные трудности в своевременной диагностике ВАИО [60, 86]. В нашем исследовании для подтверждения ВАП использовалась шкала CPIS, рекомендованная к применению ведущими международными сообществами — IDSA и ESICM, а также Российской ассоциацией специалистов по хирургическим инфекциям [5, 82, 97]. Несмотря на относительно низкую чувствительность и специфичность, составляющие, соответственно, 40–68 % и 50–83 %, шкала CPIS остается наиболее распространённым диагностическим инструментом для выявления ВАП во всем мире, превосходящим изолированные результаты инструментального и лабораторного обследования, включая С-РБ и прокальцитонин [5, 82, 97, 125, 156]. Однако возможности этой шкалы в диагностике других ВАИО, например ВАТ, еще предстоит оценить [14].

В проведенном нами исследовании не было обнаружено существенных межгрупповых различий при оценке по CPIS, что может быть связано с широким применением антибиотиков у включенных в исследование пациентов: подавляющему большинству (82,5 %) участников вводились антибактериальные препараты с профилактической (например, открытая ЧМТ) или лечебной целью в связи с экстрапульмональным инфекционным процессом с первых суток поступления в ОИТ.

В первой части нашего исследования среди всех возбудителей ВАИО преобладали полирезистентные микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae*: *K. pneumoniae* и *E. coli* (50% среди всех случаев ВАП и 67 % ВАТ). Помимо представителей данного семейства, в 25 % был выделен *Streptococcus pneumoniae*, вызывавший развитие ранней формы ВАП, что произошло, очевидно, вследствие исходного носительства этого микроорганизма в верхних дыхательных путях. *K. pneumoniae* и *Str. pneumoniae* были основными возбудителями ранней ВАП в

группах ЗС и ОС, в то время как поздняя форма ВАП чаще вызывалась *E. coli*. Полученные результаты соответствуют микробиологическому профилю ОИТ ГБУЗ АО «Северодвинская городская клиническая больница № 2 СМП» в 2018–19 гг.: согласно данным локального микробиологического контроля, основными возбудителями ВАП в период 2018–19 гг. выступили *K. pneumoniae*, *E. Coli* и *Str. pneumoniae*. Приведенные данные локального микробиологического мониторинга соответствуют как современным международным, так и российским данным микробиологического мониторинга нозокомиальных инфекций [5, 82, 97].

#### **4.1.2 Влияние открытой санации на бессимптомную колонизацию, состояние внешнего дыхания, ультразвуковую картину состояния паренхимы легких и воспалительный ответ**

Степень колонизации трахеи у пациентов с развившейся ВАП была ожидаемо выше, чем в подгруппе с неосложненным течением ИВЛ. Однако, среди пациентов данной подгруппы в 33 % случаев уровень колонизации эндотрахеального аспираата был ниже диагностически значимой концентрации ( $10^5$  КОЕ/мл). Вместе с тем, согласно текущим клиническим рекомендациям [5, 35, 82, 97] неинвазивные методы забора материала для микробиологического исследования не обладают достаточными чувствительностью и специфичностью. Так, согласно российским национальным рекомендациям, эндотрахеальная аспирация мокроты характеризуется чувствительностью 38–82 % и специфичностью 72–85 % и, фактически, может применяться лишь как критерий исключения ВАП [5]. Инвазивные методы получения материала более точны: при бронхоальвеолярном лаваже диагностически значимая концентрация КОЕ  $\geq 10^4$  КОЕ/мл обладает чувствительностью 63–100 % и специфичностью 66–96 %; а при использовании метода «зашщщенных щеток» чувствительность и специфичность при уровне титра микробных тел  $\geq 10^3$  КОЕ/мл достигают 58–86 % и 71–100 %, соответственно [5, 35, 82, 97]. Согласно, рекомендациям Европейского

респираторного общества (ERS) и Европейского общества интенсивной медицины (ESICM) применение более точных инвазивных методов позволяет избежать необоснованного применения антибиотиков и, тем самым, снижает риск суперселекции и колонизации резистентными микроорганизмами [82]. Ряд организаций, например, IDSA/ATS вообще не рекомендуют использование инвазивных методов получения материала, поскольку указанные выше методы, не влияя на исходы, ассоциируются с повышенным риском осложнений [97].

В нашем исследовании контаминация окружающих и близлежащих к пациенту «неживых» поверхностей не различалась между группами, также как и частота совпадения микрофлоры трахеобронхиального дерева и контура (БНП). Более того, мы не отметили совпадений между микрофлорой трахеи и удаленных поверхностей при сравнении подходов к санации. Это может быть связано с соблюдением правил эпидемиологического контроля в обеих группах: использование в группе ОС одноразовых санационных катетеров и их утилизация сразу после проведения санации ТБД, а также обязательное применение стерильных перчаток и халатов во время санационных мероприятий.

Примечательно, что совпадение микрофлоры трахеи и контура аппарата ИВЛ обнаружено только у двух пациентов группы ЗС. В первом случае у пациента с подтвержденной ВАП из ротоглотки и мокроты как при поступлении ( $10^4$  КОЕ/мл в ротоглотке и мокроте), так и через 48 ч ( $10^6$  КОЕ/мл в ротоглотке и  $10^5$  КОЕ/мл в мокроте) была выделена *Klebsiella pneumoniae*. Учитывая выделение одного и того же возбудителя из ротоглотки, трахеи и контура ИВЛ, контаминация БНП, вероятнее всего, произошла за счет распространения микрофлоры из ротоглотки во время проведения туалета ротовой полости вследствие нарушений правил санации со стороны среднего медицинского персонала, а не из-за нарушения герметичности ЗСС. Обсеменение контура ИВЛ (БНП) у второго пациента, вероятно, было обусловлено переносом микроорганизма (*Acinetobacter spp.*) от «соседнего» пациента (*Acinetobacter spp.* обнаружен на контуре аппарата ИВЛ при исследовании материала спустя 48 ч, тогда как в ротоглотке и трахее был выделен *S. aureus* в концентрации  $10^3$

КОЕ/мл), что привело в дальнейшем (забор материала через 96 ч) к БСК без развития ВАП.

Нормальная микрофлора верхних дыхательных путей разнообразна и включает в себя как грамотрицательные, так и грамположительные бактерии, а также дрожжевые комменсалы рода *Candida*. [143]. Проведенный анализ результатов микробиологических исследований обнаружил, что спустя 48 ч инвазивной ИВЛ в группе ЗС частота БСК ВДП была выше, чем при санации традиционным — открытым способом. Указанные отличия обусловлены, главным образом, ростом дрожжей рода *Candida*, как в ротовой полости, так и в трахее, при этом мы не выявили взаимосвязь между колонизацией *Candida spp.* и развитием ВАИО [143]. Наши результаты подтверждаются последними исследованиями возбудителей ВАП, а также влиянием ЗСС на БСК ВДП [34, 56, 69]. Вероятно, в группе ЗС более выраженная дрожжевая колонизация была обусловлена меньшей конкуренцией со стороны бактериальной микрофлоры вследствие эрадикации последней на фоне проводимой антибактериальной терапии и профилактики.

Нами не было выявлено достоверных межгрупповых различий по частоте совпадения микрофлоры рогоглотки и трахеи. Тем не менее, в группе ЗС совпадения между микрофлорой ротовой полости и трахеи встречались несколько чаще исходно и через 48 ч, а в группе ОС — через 96 ч. Как правило, совпадение потенциальных возбудителей, колонизирующих верхние и нижние дыхательные пути у пациентов без исходного поражения легких, объясняется постоянно происходящим катаральным процессом миграции микроорганизмов в нижние дыхательные пути [9, 15, 23, 29, 50, 56, 69, 76, 80, 90, 106, 155]. В то же время, при проведении ИВЛ, в том числе на фоне повреждения легких различной этиологии, нарушаются естественные механизмы элиминации микроорганизмов из нижележащих отделов в ВДП (например, повреждение мукоцилиарного клиренса), а также создаются более благоприятные условия для развития патогенной микрофлоры, что способствует уменьшению разнообразия микроорганизмов и приводит к изменению состава микрофлоры нижних ДП с

преобладанием условно патогенных и патогенных возбудителей, в частности, бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, которые являются типичной причиной инфекционных осложнений инвазивной ИВЛ [9, 15, 23, 29, 50, 76, 80, 90, 106, 155]. Это может объяснить совпадение микрофлоры ротоглотки и трахеи, выявленные в первой части диссертационной работы у пациентов с ВАИО и ВАС. Потенциально, ЗСС могут обладать протективными свойствами, предотвращающими повреждение легких, формирование биопленок на стенках ЭТТ и создания благоприятной для патогенной микрофлоры среды обитания [20, 38, 110].

Согласно данным литературы, считается, что, применение ЗСС не сопровождается столь же выраженной десатурацией, как во время проведения открытой санации [21, 38, 45, 46, 101, 111, 142, 146], однако в проведенном нами исследовании в группе ЗС выраженность десатурации была выше (хотя клинически и не значимо), чем в группе ОС во время санации ТБД. Мы считаем, что снижение оксигенации при использовании ЗСС мог быть связан с относительно более длительным нахождением санационного катетера в трахее по сравнению с группой пациентов ОС (нет необходимости в дисконнекции контура и ЭТТ), и созданием более низкого давления в контуре, что, вероятно, могло привести к эвакуации большего объема кислородно-воздушной смеси из легких. Вероятным решением этой проблемы могло быть повышение положительного давления в конце выдоха в момент проведения санации трахеи и синхронизация санации со временем вдоха.

На ненадежность лабораторной диагностики и ограниченность применения различных биомаркеров в качестве единственного критерия идентификации нозокомиальных инфекций подчеркивается в ряде современных руководств и работ [5, 35, 82, 97, 120], однако данные носят противоречивый характер. В нашем исследовании отсутствие межгрупповых различий по концентрации маркеров воспаления и легочной инфекции, включая С-РБ, прокальцитонин (РСТ) и sTREM-1 подтверждает теорию неэффективности их диагностического применения.

Вместе с тем, динамическое изменение концентраций С-РБ и РСТ позволяет предсказать вероятность развития ВАП [28, 49, 114, 120], что также было обнаружено в выполненной нами работе в подгруппе пациентов с осложненным течением ИВЛ. Однако в настоящее время отсутствует единое мнение о ценности использования различных биомаркеров для диагностики ВАП. Так, в исследовании Róvoa P. *et al.* авторы продемонстрировали, что ежедневное исследование концентрации С-РБ было более надежным маркером диагностики ВАП, по сравнению с РСТ, которое показало низкую предиктивную значимость [28]. Chen C. *et al.* отметили, что одновременная оценка концентраций С-РБ и РСТ позволяет выявить ВАП на ранней стадии [49].

Концентрация sTREM-1 не отличалась статистически при межгрупповом сравнении, более того, в подгруппе пациентов с развивающейся ВАП уровень этого маркера легочной инфекции оказался ниже, чем у пациентов с неосложненным течением ИВЛ. Действительно, результаты исследований остаются противоречивыми и не позволяют рекомендовать sTREM-1 для диагностики ВАП [35, 82, 97]. Так Европейское респираторное общество (ERS) и Американское общество по инфекционным заболеваниям (IDSA) не рекомендуют использовать определение уровня sTREM-1 для верификации ВАП, такие же рекомендации предлагает и китайское руководство по нозокомиальной и ИВЛ ассоциированной пневмонии 2019 г. Тем не менее, в ряде опубликованных работ было продемонстрирована полезность оценки концентрации sTREM-1 [10, 128, 129, 144], которую мы также не можем подтвердить на основании наших данных.

Кроме лабораторных маркеров для диагностики ВАП мы использовали инструментальные методы визуализации, наиболее часто применялась рентгенография ОГК и РКТ, являющаяся «золотым» стандартом диагностики. Однако по данным исследований рентгенография ОГК ассоциирована с довольно высоким уровнем ложноотрицательных результатов, а РКТ ограничена необходимостью транспортировки пациентов, лучевой нагрузкой и стоимостью обследования [5, 92]. Последние несколько десятилетий все большее внимание привлекает ультразвуковой контроль (УЗК) состояния паренхимы легких. В ряде

работ было показано преимущество ультразвуковой идентификации инфильтративных изменений паренхимы легких в сравнении приковатной рентгенографией, при этом УЗК вплотную приближается по точности к РКТ: Bourcier J. E. *et al.* (2014 г), Wang G. *et al.* (2016 г), Alzahrani S. A. *et al.* (2017 г), Bouhemad B. *et al.* (2018 г) Abdo–Cuza A. *et al.* (2019 г) [91–93, 107, 139]. Первая часть нашей работы продемонстрировала близкие результаты — по чувствительности и специфичности УЗК состояния паренхимы легких приближается к РКТ, при этом в нашем исследовании диагностическая точность УЗК имела тенденцию к повышению при увеличении продолжительности ИВЛ.

Использование в нашем исследовании шкалы CEPPIS (шкала оценки легочной инфекции с дополнением в виде трансторакального УЗК и концентрации прокальцитонина) продемонстрировало равную чувствительность и специфичность в идентификации ВАП в сравнении с традиционно применяемой шкалой CPIS, но при более низкой балльной оценке, что соотносится с имеющимися литературными данными [47, 68]. Полученные нами результаты позволяют предполагать, что эта шкала может обладать значимым потенциалом для более раннего и точного выявления случаев ВАП.

Отсутствие в нашем исследовании достоверных различий в тяжести синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) как между группами пациентов, так и между пациентами с ВАП и неосложненным течением ИВЛ объяснимо. Ряд пациентов уже на момент включения в исследования имели признаки внелегочной инфекции и сепсиса. Вместе с тем исключение подобных пациентов из исследования не представляется клинически целесообразным, поскольку сепсис, внелегочной сепсис-индуцированный ОРДС и такие инфекции как перитонит являются важными факторами риска ВАП. Также в ряде работ сообщается о несоответствие критериев ССВО тяжести инфекционного процесса и органной дисфункции, а у части госпитализированных пациентов, достигающих критериев ССВО, не было выявлено данных за инфекцию [2].

Одной из наиболее распространенных и простых шкал для оценки степени

органной дисфункции и риска летального исхода при различных критических, состояниях, в том числе, обусловленных инфекцией, является шкала SOFA (шкала последовательной оценки органной дисфункции) [2, 122–124].

Выявленные нами межгрупповые отличия по степени органной дисфункции позволяют сделать предположение, что применение закрытых санационных систем, возможно, за счет снижения вероятности развития инфекционных осложнений инвазивной ИВЛ, позволяет уменьшить степень выраженности органной дисфункции. В то же время отсутствие различий между пациентами с ВАП и неосложненным течением ИВЛ вероятно объясняется влиянием тяжести основного заболевания, обусловившим необходимость продленной инвазивной респираторной поддержки. При этом динамическая оценка органной функции может быть полезна при прогнозировании риска госпитальной летальности, что также подтверждается в нашем исследовании [123, 124].

Нами не было выявлено различий в госпитальной летальности между группами ЗС и ОС. В то же время у пациентов с осложненным течением ИВЛ летальность была незначительно выше, чем у пациентов без инфекционных осложнений и составила 42 % и 28,5%, соответственно (значение  $p = 0,47$ ), полученные данные могут указывать на вероятный атрибутивный вклад ВАП в неблагоприятный исход. Существующие данные о влиянии инфекционного осложнения ИВЛ на атрибутивную летальность значительно варьируют: отечественные литературные источники сообщают об уровне смертности при ВАП 27–50 % [5], в тоже время согласно данным Американского общества по инфекционным заболеваниям (IDSA) атрибутивная летальность составляет лишь 13 % [97], а по данным Европейского респираторного общества (ERS) летальность у пациентов хирургического профиля составляет 10 % [82]. Один из наиболее низких уровней атрибутивной летальности при ВАП был продемонстрирован группой исследователей под руководством Bekaert M. *et al.* в 2011 г.: 1 % и 1,5 % на 30 и 60 дней госпитализации, соответственно [105]. Кроме того, в одной из работ, посвященной вопросам атрибутивной летальности при ВАП, Nguile–Makao M. *et al.* (2010 г.) выявили зависимость госпитальной

смертности от тяжести основного заболевания: при оценке по SAPS более 7 баллов летальность составляла 32 % [22].

## **4.2 Вторая часть исследования. Влияние мультиональной деконтаминации на развитие вентилятор-ассоциированных инфекционных осложнений и событий**

### **4.2.1 Ассоциация мультиональной неселективной и селективной деконтаминации с развитием вентилятор-ассоциированных инфекционных осложнений**

Согласно определению центра по Контролю инфекционных заболеваний (CDC) вентилятор-ассоциированные осложнения (ВАО) включает ВАИО (любые инфекционные процессы, развивающиеся во время проведения ИВЛ, в том числе ВАП и ВАТ), а также ВАС, к которым во второй части исследования отнесена БСК [86, 141]. Частота ВАИО до настоящего времени точно не определена и обусловлена, главным образом, подтвержденными случаями ВАП, наиболее изученным инфекционным осложнением ИВЛ [86, 141].

Одними из наиболее эффективных методов профилактики ВАП считаются санация подсвязочного пространства и ДК ВДП. Согласно литературным данным санация подсвязочного (надманджеточного) пространства может эффективно снижать частоту развития ВАП, но не оказывает влияния на внутригоспитальную смертность [32, 42, 133–136]. Деконтаминация, являясь важной составляющей профилактического комплекса, снижает микробную нагрузку и может предупреждать нарастание концентрации условно-патогенных и патогенных микроорганизмов ротовой полости и подсвязочного пространства до критического — «атакующего» значения [5, 82, 97, 103, 104]. С этой целью применяются разнообразные препараты, обладающие антимикробной активностью, включая МА неизбирательного действия и селективные

неабсорбируемые в ЖКТ антибиотики (аминогликозиды, цефотаксим, азtreонам) [33, 53, 78, 104]. Неселективная ДК ротовой полости исторически проводилась разнообразными МА, например, препаратами йода, окислителями и прочими средствами, но наиболее широкое применение получил ХГ, включенный в ряд клинических рекомендаций [5, 35, 82, 97]. Тем не менее, сомнения в безопасности и эффективности этого препарата сохраняются и в настоящее время [30, 39, 44, 85, 154]. Селективная ДК ротовой полости, как и сДК кишечника эффективно предупреждает развитие ВАП, но, в отличие от последней, не оказывает влияния на летальность [33, 53, 78, 113]. Однако поскольку применение антибиотиков ассоциировано с риском суперселекции и развитием резистентных вирулентных микроорганизмов, сДК может быть рекомендована лишь в стационарах с низким уровнем распространенности устойчивых форм микроорганизмов [33, 53].

Таким образом, изучение в нашем исследовании сочетания топической ДК, не ограниченной лишь носо- и ротоглоткой, но и включающей подсвязочное пространство с одновременной санацией последнего, представлялось целесообразным и перспективным. Предварительно не было выявлено опубликованных ранее исследований, посвящённых целенаправленной нДК или сДК подсвязочного пространства для профилактики ВАП, а вместе с тем именно в этой области происходи накопления «атакующей» колонии патогенных микроорганизмов. Таким образом, гипотеза выполненного нами исследования заключалась в том, что предложенный нами «анатомически расширенный» подход к деконтаминации вероятно будет ассоциирован с эрадикацией потенциальных возбудителей инфекционных осложнений ИВЛ не только в пределах носовой полости и ротоглотки, но и непосредственно в подсвязочной области. При этом могло иметь значение сочетание ДК надманжеточного пространства с регулярным механическим удалением («вымыванием») секрета. Указанные мероприятия в комплексе могли обеспечить формирование стойкого постбиотического эффекта, препятствующего накоплению катаральных колоний, микроаспирации и формированию биопленок патогенных микроорганизмов в надманжеточном пространстве.

С этой целью во второй части диссертационной работы применялись два ранее широко не использовавшихся для профилактики ВАИО препарата: для нДК использовали МА октенидина дигидрохлорид, а для мультиселективной деконтаминации поливалентный пиобактериофаг, действующий на ряд типичных возбудителей ВАИО. Выполненные ранее исследования показали высокую эффективность октенидина дигидрохлорида в эрадикации патогенов, не уступающую, а иногда и превосходящую эффективность прочих МА, включая ХГ и даже некоторых селективных антибактериальных препаратов (мупироцин). [51, 100, 145]. Однако некоторые исследования сообщали о возможности развития резистентности микроорганизмов к октенидину, но без развития перекрестной устойчивости к антибактериальным препаратам, например, колистину [39].

Также в последнее время на фоне все нарастающей устойчивости к антибиотикам отмечался ренессанс интереса к применению БФ — для профилактики и реже — для лечения бактериальных инфекций, в том числе, легочных [1, 7, 70, 83, 94, 109]. Считается, что при должном использовании БФ могут быть высокоэффективны и против резистентных возбудителей, вызывающих ВАИО, в случае их применения в виде смеси («коктейля»), обуславливая помимо борьбы с устойчивыми возбудителями, еще и дополнительный ряд преимуществ, включая безопасность, селективность и невысокую стоимость [94, 109]. В тоже время, имеются весьма существенные риски, связанные с нестабильностью состава БФ, формированием к ним устойчивости, а также потенциальным влиянием БФ на микрофлору с суперселекцией нечувствительных и быстро вырабатывающих устойчивость штаммов [24, 27, 147], что обуславливает необходимость динамической оценки чувствительности и даже персонализированного усиления функции БФ (пассирование на культуре актуального возбудителя) перед их назначением отдельному пациенту [1, 7, 70, 83]. Предварительное тестирование чувствительности к примененному в нашем исследовании препарату БФ *in vitro* продемонстрировало широкую межвидовую вариабельность эффектов (54–94 %) для различных возбудителей. Так, при максимальной эффективности БФ против

*E. coli* (94 %), чувствительность *K. pneumoniae* оказалась относительно невысокой — лишь 54 % (Приложение Г). Кроме того, необходимо отметить, что использованный в нашем исследовании поливалентный БФ не оказывает, согласно аннотации к препаратуре, воздействие на одного из наиболее частых возбудителей ВАП — *A. baumannii*, в то же время не исключается влияние БФ на данный микроорганизм с возникновением у последнего резистентности к БФ.

Как и в первой части диссертационной работы для диагностики ВАП применялась система CPIS. Несмотря на недостаточно высокий уровень предсказательной способности, чувствительность и специфичность, составили соответственно 40–68 и 50–83 % [5, 125, 156]. Эта данная шкала рекомендована для верификации ВАП текущими отечественными и международными клиническими рекомендациями [5, 35, 82, 97]. Вместе с тем диагностика ВАП и БСК нижних дыхательных путей основана исключительно на совокупности клинических признаков [5, 151], а попытки применения CPIS для дифференциальной диагностики ВАП и ВАТ остаются единичными [14].

Общая частота развития ВАП и ВАТ в выполненном нами исследовании составила 27 % (16 случаев) и 17 % (10 случаев), соответственно, что не отличается от средней частоты возникновения данных инфекционных осложнений в других работах. Было показано, что приблизительно у 30 % пациентов, нуждающихся в продленной инвазивной ИВЛ, развивается ВАП, тогда как ВАТ — не менее чем у 10 % пациентов [5, 35, 151, 152].

Проведение мультизональной нДК октенидином и сДК бактериофагом в выполненном нами исследовании было ассоциировано с достоверным, практически, трехкратным снижением частоты ВАП, главным образом, за счет ранних случаев ( $p = 0,016$ ). Согласно полученным результатам ВАП диагностировалась достоверно чаще в течение первых пяти суток ИВЛ. При этом в большинстве случаев ранняя ВАП была зарегистрирована в группе контроля, тогда как поздняя ВАП чаще развивалась в группах исследования, главным образом в группе БФ. Нами также была выявлена тенденция к увеличению

времени (экспозиции) между началом ИВЛ и регистрацией ВАП в группе БФ (медиана составила 125 ч) при сравнении с группами контроля и МА, что может быть обусловлено формированием динамической резистентности к БФ и суперселекцией микрофлоры. Таким образом, использование поливалентного пиобактериофага в нашей работе приводило к снижению общей частоты развития ВАП за счет эффективного предупреждения развития ранних форм заболевания (ранее 120 ч), что потенциально могло приводить к уменьшению продолжительности инвазивной респираторной терапии [5, 35, 46, 67, 140]. Тем не менее, несмотря на общее снижение ВАП в группах МА и БФ, частота развития поздней формы ВАП оставалась существенно более высокой (25 %), что связано, на наш взгляд, с большей вероятностью колонизации нижних дыхательных путей патогенами с высоким уровнем резистентности, возможно возникшей в результате суперселекции микроорганизмов, вследствие применения для ДК препаратов, а также возможного влияния на микрофлору антибактериальных препаратов, назначенных по внелегочным лечебным и профилактическим показаниям. Развитие поздней формы ВАП ассоциировано с более тяжелым течением, что связано с ограниченной эффективностью эмпирической антибиотикотерапии, и неблагоприятным исходом в сравнении со случаями ранней ВАП [5, 35, 82, 97].

Структура основных микроорганизмов, вызвавших развитие ранней и поздней ВАП, ВАТ, а также микрофлоры ротовоглотки в выполненном нами исследовании в целом соответствуют таковой, представленной в ряде отечественных и зарубежных работ. Так, наиболее частыми возбудителями ВАП были представители порядка *Enterobacterales*, *A. baumannii* и *S. aureus* [5, 35, 37, 82, 97], а ВАТ — грамотрицательные бактерии, включая *K. pneumoniae* [151, 152].

В нашем исследовании *K. pneumoniae* занимала лидирующую позицию среди всех возбудителей ВАИО. Так, суммарная частота выделения этого микроорганизма в виде моноизолята или в ассоциации с другими патогенами составила для ВАП и ВАТ 56 и 50 % случаев, соответственно. При этом следует вновь отметить, что активность БФ в отношении *K. pneumoniae* при

предварительном изучении *in vitro* была относительно невысокой, кроме того, использованный в нашем исследовании поливалентный бактериофаг не обладал компонентом, активным против *A. baumannii*. Тем не менее, во время проведения мультиональной сДК с использованием БФ не выявлено случаев достоверной суперсекцией *A. baumannii* и увеличения частоты обнаружения этого микроорганизма.

#### **4.2.2 Ассоциация деконтаминации с вентилятор-ассоциированными событиями**

Обнаруженная в первые 24 часа инвазивной респираторной терапии колонизация трахеи считалась первоначальной или исходной и ассоциировалась с последующим развитием ВАП и ВАТ примерно в трети случаев. Лишь в одном случае первоначальная колонизация (*K. pneumoniae*) сопровождалась стадийным развитием: БСК — ранний ВАТ — поздняя ВАП. Необходимо отметить, что только в группе контроля у пациентов с исходной колонизацией частота развития ВАП в дальнейшем была выше, чем у пациентов из групп МА и БФ ( $p = 0,032$ ), что, вероятно, свидетельствует об эрадикации возбудителей при проведении нДК и сДК.

Выявленная спустя 48 ч, поздняя колонизация, рассматриваемая нами как внутрибольничная, была ассоциирована с развитием в последующем трех случаев ВАТ и одного случая ВАП. Влияние колонизации ВДП на развитие инфекционных осложнений согласуется с теорией стадийного катарального развития ВАП, выражающегося в последовательности: бессимптомная колонизация — ВАТ и/или ВАП, что отражено в литературе [98].

Бессимптомная колонизация ДП в нашем исследовании была отнесена к числу ВАС и к моменту окончания ДК была выявлена у 35 % пациентов (21 случай), демонстрируя тенденцию к большей встречаемости 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 определенных типов микроорганизмов [39]. Нами было выявлено, что наиболее выраженное разнообразие микрофлоры трахеи — 9 возбудителей (13 штаммов) встречалось у пациентов с БСК из группы БФ. Вместе с тем количество штаммов микроорганизмов с титром менее  $10^5$  КОЕ, выделенных из трахеи, не отличалось между группами БФ и МА: 47 % (7 штаммов) и 55 % (6 штаммов), соответственно. Следовательно, использование МА для нДК или БФ для сДК в выполненном нами исследовании было эффективно как в отношении грамположительных, так и в отношении грамотрицательных микроорганизмов, но при этом также могло способствовать суперселекции в пользу грамотрицательных бактерий: *K. pneumoniae* и *A. baumannii*, с возможным развитием динамической резистентности к МА. Риск развития устойчивости к различным типам БФ описан в литературе: так, бактерии не только постоянно разрабатывают механизмы «борьбы» с бактериофагами (например, CRISP-система), но и способны передавать информацию о способах устойчивости к бактериофагам как от поколения к поколению («вертикальная» передача), так и между различными видами бактерий («горизонтальный» путь передачи) [24, 83, 147]. Помимо развития устойчивости к БФ возможно возникновение умеренной устойчивости некоторых штаммов *K. pneumoniae* к октенидину с перекрестной резистентностью к бета-лактамам и фторхинолонам, что было недавно продемонстрировано Lescat M. *et al.* (2022 г). Основным механизмом развития данной устойчивости может быть мутация TetR регуляторного гена, ответственного за синтез эффлюкс-насоса [39].

В тоже время, колонизация ротовоглотки была, как правило, представлена несколько более разнообразно по сравнению с БСК трахеи: *K. pneumoniae* (13–18 %), *Citrobacter spp.* (23 %), *P. aeruginosa* (11–32 %) и *S. aureus* (15–78 %), и не отличалась от имеющихся литературных данных [98].

Продемонстрированная в нашей работе взаимосвязь между начальным соотношением  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  менее 300 мм рт. ст. и развитием в последующем

поздней ВАП может быть объяснена облегчением микробной инвазии патогенной микрофлорой, в частности, представителей порядка *Enterobacteriales* при проведении инвазивной ИВЛ в исходно поврежденную и/или ателектазированную легочную ткань [56, 69]. Так, согласно литературным данным, известно, что острый респираторный дистресс-синдром соотносится с тяжестью общего состояния и является независимым фактором риска развития ВАП, как и других нозокомиальных инфекций, вызванных резистентными возбудителями [25, 148].

Как уже отмечалось ранее, изолированное применение биомаркеров для диагностики инфекционных осложнений инвазивной респираторной терапии не рекомендовано [4, 5, 35, 82, 97, 120], что так же подтверждается полученными нами результатами. Тем не менее, динамическое снижение концентрации С-РБ, прокальцитонина, а также концентрации лейкоцитов может служить критерием исключения ВАП, но не прочих инфекционных осложнений. Изолированное повышение уровня С-РБ в динамике, без изменения концентрации прокальцитонина может свидетельствовать о прогрессировании инфекционного процесса и развития в дальнейшем ВАП, подобные результаты так же были продемонстрированы другими авторами [49, 114].

Нами не была обнаружена взаимосвязь между возникновением ВАИО и продолжительностью инвазивной ИВЛ, а также длительностью госпитализации в стационаре. Тем не менее, у пациентов с ВАП продолжительность госпитализации в ОИТ была в среднем на 5 суток дольше по сравнению с неосложненным течением ИВЛ. Современные литературные данные указывают на влияние инфекционных осложнений инвазивной респираторной терапии не только на продолжительность госпитализации в ОИТ, но также на длительность госпитализации в стационаре и длительности ИВЛ [5, 12, 148]. Представленные отличия могут быть обусловлены особенностями группы пациентов в нашем исследовании, включая тяжесть состояния, относительно высокую летальность, преобладание пациентов с тяжелой ЧМТ, а также относительно малый размер выборки.

Несмотря на отсутствие межгрупповых отличий госпитальной летальности, в подгруппе пациентов с выявленной ВАП была обнаружена тенденция к повышению частоты летальных исходов по сравнению с остальными пациентами — 50 и 23 %, соответственно ( $p = 0,06$ ), тогда как атрибутивная летальность при ВАП могла достигать 30 %. Тем не менее, как уже обсуждалось ранее в разделе 4.1., влияние ВАИО на частоту неблагоприятного исхода остается неоднозначным: так, согласно литературным данным, атрибутивная летальность может широко варьировать — от нуля до 50 % [5, 12, 22, 105].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на достаточно широкое внедрение неинвазивной респираторной поддержки, инвазивная ИВЛ остается лидирующим методом поддержания газообмена и защиты системы внешнего дыхания у пациентов, находящихся в критическом состоянии в ОИТ и у многих пациентов во время обширных хирургических вмешательств.

Хорошо известно, что инвазивная ИВЛ, особенно при продленном применении может быть ассоциирована с развитием серьезных, иногда угрожающих жизни неинфекционных и инфекционных осложнений. Среди всех случаев ВАИО лидирующие позиции продолжает удерживать ВАП, ведущая к увеличению продолжительности ИВЛ, длительности госпитализации в ОИТ и стационаре, нагрузке как на персонал ОИТ и систему здравоохранения в целом, а также и ассоциированная со значимой атрибутивной летальностью. Другие виды инфекционных и неинфекционных осложнений, включая ВАТ, контаминацию окружающих неживых предметов, а также БСК ВДП, остаются малоизученными, а их влияние на исходы, включая продолжительность госпитализации и летальность и на сегодняшний день однозначно не определены. Подобная ситуация связана в первую очередь с отсутствием надежных диагностических критериев, позволяющих точно прогнозировать и достоверно выявлять на этапе раннего развития ВАИО и ВАС.

Современные, внедренные в различные ОИТ профилактические мероприятия направлены лишь на предотвращение ВАП, но не другие виды ВАИО. Тем не менее, применяемые превентивные комплексы не позволили снизить частоту развития ВАП до желаемых значений и тем более, достичь «нулевой инцидентности». Таким образом, и на сегодняшний день, диагностика и профилактика ВАТ или БСК и их влияние на развитие прочих видов ВАИО или ВАС остаются недостаточно изученными. Сохраняются вопросы в отношении ранней диагностики и прогнозирования ВАП, ее профилактики, а также влиянию

различных профилактических методов на микрофлору ВДП. Все это определило цель и задачи проведенного нами исследования.

Для улучшения результатов терапии, снижения атрибутивной летальности и инвалидизации пациентов, обусловленных развитием ВАИО и/или ВАС на фоне продленной ИВЛ, требуется широкое внедрение патогенетически обусловленного комплекса профилактических мероприятий. Важно отметить, что на сегодняшний день одним из ключевых подходов «вторичной» профилактики ВАП является комбинация санации подсвязочного пространства и ДК ротовой полости. Так же следует отметить, что вновь возобновилось обсуждение эффективности наиболее широко применяемого для ДК хлоргексидина, а также возможности применения для сДК ротовой полости неабсорбируемых антибиотиков, применение которых возможно лишь в стационарах с низким уровнем резистентных условно-патогенных и патогенных возбудителей. Комбинация барьерных методов профилактики с целенаправленной мультиональной ДК подсвязочного пространства, использованная в нашей работе, ранее не изучалась.

Полученные нами результаты позволяют утверждать, что применение комплекса «вторичных» профилактических мероприятий, включающего применение ЗСС как подхода к интраплюминальной профилактике и мультиональную ДК ВДП, как экстраплюминального барьерного вмешательства было ассоциировано со значительным снижением частоты развития ВАП и вторичным уменьшением продолжительности пребывания в ОИТ, но не оказала влияния на частоту развития ВАТ и БСК, продолжительность нахождения в стационаре, а также атрибутивную летальность. Вместе с тем, была отмечена тенденция к меньшей частоте неблагоприятных исходов у пациентов с неосложненным течением ИВЛ. Нами было показано, что применение ЗСС могло способствовать снижению выраженности органной дисфункции, за счет профилактики ВАП, и риска прямой контаминации трахеи, при одновременной модификации микрофлоры ВДП, способствуя конкурентной колонизации ВДП грибами рода *Candida spp*. Кроме того применение мультиональной нДК и сДК может влиять на микрофлору ВДП, приводя к суперселекции *K. pneumoniae* и *A.*

*baumanni*. Это позволяет допустить вероятность модулирующего воздействия сДК и нДК БФ и МА, соответственно, на состав микроорганизмов, бессимптомно колонизирующих ВДП, включая ротоглотку и трахею, при этом механизмы и последствия этого процесса требуют дальнейших исследований.

Таким образом, результаты выполненной нами работы демонстрируют эффективность использованных методов вторичной экстра- и экстраклюминальной профилактики в снижении частоты ВАП, но не прочих форм ВАИО, а также ВАС. Можно предположить, что одним из возможных методов преодоления потенциальной устойчивости микроорганизмов может быть чередующееся использование БФ и МА у одного пациента.

Для принятия окончательного решения о возможности внедрения разработанного нами комплекса барьерной и мультиональной деконтаминации в протокол профилактики ВАИО необходимо проведение дальнейших крупных контролируемых исследований, учитывающих не только факторы риска развития ВАП и ВАТ, но и динамические изменения микрофлоры дыхательных путей на фоне продленной инвазивной ИВЛ.

**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 деаэрации 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. Мультиональная 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*. Мультиональная 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 интрапутинальных 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 экстрапутинальной профилактики вентилятор-ассоциированной пневмонии рекомендуется применение целенаправленной селективной или неселективной деконтаминации с применением местного антисептика октенидина или поливалентного бактериофага, соответственно. Рекомендуется не ограничивать зональность 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 суперселекцией 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 локальным протоколом микробиологического мониторинга отделений интенсивной терапии и стационаров.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективы дальнейшей разработки темы состоят в продолжении исследований, изучающих влияния комбинации барьерных методов с целенаправленной сДК или нДК подсвязочного пространства на развитие любых форм инфекционных осложнений, ассоциированных с проведением ИВЛ, учитывая не только факторы риска развития ВАИО, но и динамическое изменение микробиома легких во время ИВЛ.

Необходимо уделить особое внимание новым методам диагностики ВАИО: разработке прогностических и ранних диагностических критериев, а также кал, поиску новых биомаркеров, обладающих высоким уровнем предсказательной способности в отношении любых форм ВАИО.

Может представлять значимый интерес реколонизация подсвязочного пространства с введением микроорганизмов нормальной микрофлоры (например, *Lactobacillus spp.*). Также представляется перспективным персонализированное усиление активности бактериофага путем пассирования на культуре актуальных изолятов возбудителей вентилятор-ассоциированных инфекционных осложнений и, в частности, культуре микроорганизма, выделенного от отдельно взятого пациента.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БАЛ	Бронхоальвеолярный лаваж
БНП	Ближние «неживые» поверхности
БСК	Бессимптомная колонизация
БФ	Бактериофаг
ВАИО	Вентилятор-ассоциированные инфекционные осложнения
ВАО	Вентилятор-ассоциированное осложнение
ВАП	Вентилятор-ассоциированная пневмония
ВАТ	Вентилятор-ассоциированный трахеобронхит
ВАС	Вентилятор-ассоциированное событие
ВВАП	Вероятная вентилятор-ассоциированная пневмония
ВДП	Верхние дыхательные пути
ДК	Деконтаминация
ДО	Дыхательный объем
ДП	Дыхательные пути
ЖКТ	Желудочно-кишечный тракт
ЗС	Санация с помощью закрытых санационных систем
ЗСС	Закрытая система для санации
ИВЛ	Искусственная вентиляция легких
ИМТ	Индекс массы тела
КДМ	Контроль давления в манжете эндотрахеальной трубы
КОЕ	Колониеобразующая единица
МА	Местный антисептик
нДК	Неселективная деконтаминация
ОГК	Органы грудной клетки
ОИТ	Отделение интенсивной терапии
ОРДС	Острый респираторный дистресс-синдром
ОС	Открытая (традиционная) санация
ПДКВ	Положительное давление в конце выдоха
ПМТ	Предсказанная масса тела
РКТ	Рентгеновская компьютерная томография

сДК	Селективная деконтаминация
С-РБ	С-реактивный белок
ТБД	Трахеобронхиальное дерево
УЗК	Ультразвуковой контроль
УНП	Удаленные «неживые» поверхности
ХГ	Хлоргексидин
ЭТА	Эндотрахеальный аспират
ЭТТ	Эндотрахеальная трубка
CEPPIS	Chest echography and Pulmonary Infection Score
CPIS	Clinical Pulmonary Infection Score
LUS	Lung Ultrasound Score
NNT	Количество пациентов, которых необходимо пролечить для получения эффекта от терапии/профилактики
PC-SIMV	Синхронизированная перемежающаяся вентиляция, управляемая по давлению
PCT	Прокалъцитонин
P <sub>INSP</sub>	Инспираторное давление
P <sub>PEAK</sub>	Пиковое давление
P <sub>PLATO</sub>	Давление плато (инспираторной паузы)
P <sub>SUPP</sub>	Давление поддержки
PSV	Вспомогательная вентиляция легких с поддержкой давлением
RASS	Richmond Agitation Sedation Score
SpO <sub>2</sub>	Уровень насыщения пульсирующей крови кислородом
sTREM-1	Растворимая форма триггерного рецептора миелоидных клеток первого типа
VC-SIMV	Синхронизированная перемежающаяся вентиляция легких, управляемая по объему

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Власов, В. В. Бактериофаги как терапевтические препараты / В. В. Власов, Н. Н. В. Тикунова, В. В. Морозова // Биохимия. – 2020. – Т. 85, № 11. – С. 1587–1600.
2. Гусев, Е. Ю. «Сепсис-3»: новая редакция — старые проблемы. Анализ с позиции общей патологии / Е. Ю. Гусев, Н. В. Зотова, В. А. Черешнев // Инфекция и иммунитет. – 2021. – Т. 11, № 4. – С. 649–662.
3. Киреев, С. С. Вентилятор-ассоциированная пневмония: диагностика, профилактика, лечение (обзор литературы) / С. С. Киреев, Д. И. Умарова // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2017. – № 2. – С. 365–372.
4. Кузовлев, А. Н. Нозокомиальная пневмония – принципы ранней диагностики и профилактики / А. Н. Кузовлев, В. В. Мороз // Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. – 2019. – № 2. – С. 40–47.
5. Нозокомиальная пневмония у взрослых: российские национальные рекомендации / под ред.: Б. Р. Гельфанд, Д. Н. Проценко, Б. З. Белоцерковского. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Мед. информ. агентство, 2016. – 176 с.
6. Оценка эффективности протокола профилактики развития нозокомиальной пневмонии, связанной с искусственной вентиляцией легких / О. В. Игнатенко, А. О. Быков, И. Н. Тюрин [и др.] // Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. – 2018. – № 3. – С. 39–45.
7. Препараты бактериофагов: краткий обзор современного состояния и перспектив развития / И. В. Красильников, К. А. Лыско, Е. В. Отрашевская, А. К. Лобастова // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – Т. 26, № 2–2. – С. 33–37.
8. Применение неинвазивной вентиляции легких (второй пересмотр). Клинические рекомендации Общероссийской общественной организации

- «Федерация анестезиологов и реаниматологов» / А. И. Ярошецкий, А. В. Власенко, А. И. Грицан [и др.] // Анестезиология и реаниматология. — 2019. — № 6. — С. 5–19.
9. Черневская, Е. А. Микробиота кишечника при критических состояниях (обзор) / Е. А. Черневская, Н. В. Белобородова // Общая реаниматология. — 2018. — Т. 14, № 5. — С. 96–119.
  10. A biomarker panel (Bioscore) incorporating monocytic surface and soluble TREM-1 has high discriminative value for ventilator-associated pneumonia: a prospective observational study / V. Grover, P. Pantelidis, N. Soni [et al.] // PLoS One. — 2014. — Vol. 9, N 10. — P. e109686.
  11. A clinical assessment of the Mucus Shaver: a device to keep the endotracheal tube free from secretions / L. Berra, A. Coppadoro, E. A. Bittner [et al.] // Crit. Care Med. — 2012. — Vol. 40, N 1. — P. 119–124.
  12. A systematic Review and Meta-analysis of Ventilator-associated Pneumonia in Adults in Asia: An Analysis of National Income Level on Incidence and Etiology / A. Bonell, R. Azarrafiy, V. T. L. Huong [et al.] // Clin. Infect. Dis. — 2019. — Vol. 68, N 3. — P. 511–518.
  13. Abdominal functional electrical stimulation to assist ventilator weaning in critical illness: a double-blinded, randomised, sham-controlled pilot study / E. J. McCaughey, A. H. Jonkman, C. L. Boswell-Ruys [et al.] // Crit. Care. — 2019. — Vol. 23, N 1. — P. 261.
  14. Accuracy of the clinical pulmonary infection score to differentiate ventilator-associated tracheobronchitis from ventilator-associated pneumonia / A. Gaudet, I. Martin-Loeches, P. Povoa [et al.] // Ann. Intensive Care. — 2020. — Vol. 10, N 1. — P. 101.
  15. Airway microbiome research: a modern perspective on surveillance cultures? / D. Roux, P. M. Van Oort, J. D. Ricard, L. D. J. Bos // Ann. Transl. Med. — 2017. — Vol. 5, N 22. — P. 445.

16. Alterations of lung microbiota in a mouse model of LPS-induced lung injury / V. Poroyko, F. Meng, A. Meliton [et al.] // *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* – 2015. – Vol. 309, N 1. – P. 76–83.
17. An Artificial Cough Maneuver to Remove Secretions from Below the Endotracheal Tube Cuff / A. Zanella, G. Florio, E. Rezoagli [et al.] // *Respir. Care.* – 2019. – Vol. 64, N 4. – P. 372–383.
18. An endotracheal tube providing "pressurized sealing" prevents fluid leakage in mechanically ventilated critically ill patients: a pilot study / H. Spapen, E. Suys, J. De Regt [et al.] // *J. Anesth.* – 2020. – 34, N 1. – P. 144–148.
19. An open-labelled randomized controlled trial comparing costs and clinical outcomes of open endotracheal suctioning with closed endotracheal suctioning in mechanically ventilated medical intensive care patients / D. David, P. Samuel, T. David [et al.] // *J. Crit. Care.* – 2011. – Vol. 26, N 5. – P. 482–488.
20. Antimicrobial-coated endotracheal tubes: an experimental study / L. Berra, F. Curto, G. Li Bassi [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2008. – Vol. 34, N 6. – P. 1020–1029.
21. Assessment of the implementation of a protocol to reduce ventilator-associated pneumonia in intensive care unit trauma patients / S. B. Ongstad, T. A. Frederickson, S. M. Peno [et al.] // *J. Trauma Nurs.* – 2013. – Vol. 20, N 3. – P. 133–138.
22. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: respective impact of main characteristics at ICU admission and VAP onset using conditional logistic regression and multi-state models / M. Nguile-Makao, J. R. Zahar, A. Français [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2010. – Vol. 36, N 5. – P. 781–789.
23. Aykac, K. Future Directions and Molecular Basis of Ventilator Associated Pneumonia / K. Aykac, Y. Ozserekci, S. Tanir Basaranoglu // *Can. Respir. J.* – 2017. – N 2017. – P. 2614602.

24. Bacterial Retrons Function in Anti-Phage Defense / A. Millman, A. Bernheim, A. Stokar-Avihail [et al.] // *Cell.* – 2020. – Vol. 183, N 6. – P. 1551–1561.
25. Bacterial Superinfection Pneumonia in Patients Mechanically Ventilated for COVID-19 Pneumonia / C. O. Pickens, C. A. Gao, M. J. Cuttica [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2021. – Vol. 204, N 8. – P. 921–932.
26. Bassi, G. Li Prevention of ventilator-associated pneumonia / G. Li Bassi, T. Senussi, E. Aguilera Xiol // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 30, N 2. – P. 214–220.
27. Bikard, D. Innate and adaptive immunity in bacteria: mechanisms of programmed genetic variation to fight bacteriophages / D. Bikard, L. A. Marraffini // *Curr. Opin. Immunol.* – 2012. – Vol. 24, N 1. – P. 15–20.
28. Biomarker kinetics in the prediction of VAP diagnosis: results from the BioVAP study / P. Póvoa, I. Martin-Loeches, P. Ramirez [et al.] // *Ann. Intensive Care.* – 2016. – Vol. 6, N 1. – P. 32.
29. Bos, L. D. J. Changes in lung microbiome do not explain the development of ventilator-associated pneumonia / L. D. J. Bos, A. C. Kalil // *Intensive Care Med.* – 2019. – Vol. 45, N 8. – P. 1133–1135.
30. Bouadma, L. Oral care with chlorhexidine: beware! / L. Bouadma, M. Klompas // *Intensive Care Med.* – 2018. – Vol. 44, N 7. – P. 1153–1155.
31. Can probiotics be an alternative to chlorhexidine for oral care in the mechanically ventilated patient? A multicentre, prospective, randomised controlled open trial / B. Klarin, A. Adolfsson, A. Torstensson, A. Larsson // *Crit. Care.* – 2018. – Vol. 22, N 1. – P. 272
32. Caroff, D. A. Subglottic Secretion Drainage and Objective Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis / D. SA. Caroff, L. Li, J. Muscedere, M. Klompas // *Crit. Care Med.* – 2016. – Vol. 44, N 4. – P. 830–840.

33. Cavalcanti, A. B. Is Selective Digestive Decontamination Useful for Critically Ill Patients? / A. B. Cavalcanti, T. Lisboa, A. C. Gales // Shock. – 2017. – Vol. 47, suppl. 1. – P. 52–57.
34. Cha, K. S. Endotracheal colonization and ventilator-associated pneumonia in mechanically ventilated patients according to type of endotracheal suction system / K. S., Cha, H. R. Park // J. Korean. Acad. Nurs. – 2011. – Vol. 41, N 2. – P. 175.
35. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in adults (2018 Edition) / Y. Shi, Y. Huang, T. T. Zhang [et al.] // J. Thorac. Dis. – 2019. – Vol. 11, N 6. – P. 2581–2616.
36. Chlorhexidine-Related Mortality Rate in Critically Ill Subjects in Intensive Care Units: A Systematic Review and Meta-Analysis / S. Lee, N. L. Lighvan, V. McCredie [et al.] // Respir. Care. – 2019. – Vol. 64, N 3. – P. 337–349.
37. Clinical predictors and microbiology of ventilator-associated pneumonia in the intensive care unit: a retrospective analysis in six Italian hospitals / D. Delle Rose, P. Pezzotti, E. Fortunato [et al.] // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2016. – Vol. 35, N 9. – P. 1531–1539.
38. Closed system endotracheal suctioning maintains lung volume during volume-controlled mechanical ventilation / M. Cereda, F. Villa, E. Colombo [et al.] // Intensive Care Med. – 2001. – Vol. 27, N 4. – P. 648–654.
39. Co-lateral effect of Octenidine, Chlorhexidine and Colistin selective pressures on four enterobacterial species: A comparative genomic analysis / M. Lescat, M. Magnan, S. Kenmoe [et al.] // Antibiotics (Basel). – 2022. – Vol. 11, N 1. – P. 50.
40. Comprehensive evidence-based clinical practice guidelines for ventilator-associated pneumonia: prevention / J. Muscedere, P. Dodek, S. Keenan [et al.] // J. Crit. Care. – 2008. – Vol. 23, N 1. – P. 126–137.

41. Continuous control of tracheal cuff pressure for VAP prevention: a collaborative meta-analysis of individual participant data / S. Nseir, L. Lorente, M. Ferrer [et al.] // *Ann. Intensive Care.* – 2015. – Vol. 5, N 1. – P. 43.
42. Continuous Versus Intermittent Subglottic Secretion Drainage to Prevent Ventilator-Associated Pneumonia: A Systematic Review / Z. Wen, H. Zhang, J. Ding [et al.] // *Crit. Care Nurse.* – 2017. – Vol. 37, N 5. – P. e10–e17.
43. Coppadoro, A. Non-Pharmacological Interventions to Prevent Ventilator-Associated Pneumonia: A Literature Review / A. Coppadoro, G. Bellani, G. Foti // *Respir Care.* – 2019. – Vol. 64, N 12. – P.1586–1595.
44. Decreased susceptibility to chlorhexidine affects a quarter of *Escherichia coli* isolates responsible for pneumonia in ICU patients / B. La Combe, A. Bleibtreu, J. Messika [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2018. – Vol. 44, N 4. – P. 531–533.
45. Determining impacts and factors in ventilator-associated pneumonia bundle / A. N. Rodrigues, L. V. Fragoso, F. M. Beserra, I. C. Ramos // *Rev. Bras. Enferm.* – 2016. – Vol. 69, N 6. – P. 1108–1114.
46. Dexter, A. M. Airway Management and Ventilator-Associated Events / A. M. Dexter, J. B. Scott // *Respir. Care.* – 2019. – Vol. 64, N 8. – P. 986–993.
47. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a pilot, exploratory analysis of a new score based on procalcitonin and chest echography / G. Zagli, M. Cozzolino, A. Terreni [et al.] // *Chest.* – 2014. – Vol. 146, N 6. – 1578–1585.
48. Diagnostic accuracy of lung ultrasonography combined with procalcitonin for the diagnosis of pneumonia: a pilot study / P. Nazerian, G. Cerini, S. Vanni [et al.] // *Crit. Ultrasound. J.* – 2016. – Vol. 8, N 1. – P. 17.
49. Diagnostic efficacy of serum procalcitonin, C-reactive protein concentration and clinical pulmonary infection score in Ventilator-Associated Pneumonia / C. Chen, M. Yan, C. Hu [et al.] // *Med. Sci (Paris).* – 2018. – Vol. 34, issue 1. – P. 26–32.
50. Dickson, R. P. The microbiome and critical illness / R. P. Dickson // *Lancet Respir. Med.* – 2016. – Vol. 4, N 1. – C. 59–72.

51. Dual role of iodine, silver, chlorhexidine and octenidine as antimicrobial and antiprotease agents / V. Pavlík, M. Sojka, M. Mazúrová, V. Velebný // PLoS One. – 2019. – Vol. 14, N 1. – P. e0211055.
52. Early versus late tracheostomy for critically ill patients / B. N. Andriolo, R. B. Andriolo, H. Saconato [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2015. – Vol. 1, N 1. – P. CD007271.
53. Ecological effects of selective oral decontamination on multidrug-resistance bacteria acquired in the intensive care unit: a case-control study over 5 years / B. Wang, J. Briegel, W. A. Krueger [et al.] // Intensive Care Med. – 2022. – Vol. 48, N 9. – P. 1165–1175.
54. Economic burden of ventilator-associated pneumonia in a developing country / E. Alp, G. Kalin, R. Coskun [et al.] // J. Hosp. Infect. – 2012. – Vol. 81, N 2. – P. 128–130.
55. Effect of early versus late or no tracheostomy on mortality and pneumonia of critically ill patients receiving mechanical ventilation: a systematic review and meta-analysis / I. I. Siempos, T. K. Ntaidou, F. T. Filippidis, A. M. K. Choi // Lancet Respir. Med. – 2015. – Vol. 3, N 2. – P. 150–158.
56. Effect of invasive mechanical ventilation on the diversity of the pulmonary microbiota / C. Liu, K. Wu, T. Sun [et al.] // Crit. Care. – 2022. – Vol. 26, N 1. – P. 252.
57. Effect of probiotics on the incidence of ventilator-associated pneumonia in critically ill patients: a randomized controlled multicenter trial / J. Zeng, C. T. Wang, F. S. Zhang [et al.] // Intensive Care Med. – 2016. – Vol. 42, N 6. – P. 1018–1028.
58. Effectiveness of Probiotic, Prebiotic, and Synbiotic Therapies in Reducing Postoperative Complications: A Systematic Review and Network Meta-analysis / N. Kasatpibal, J. D. Whitney, S. Saokaew [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2017. – Vol. 64, suppl. 2. – P. S153–S160.

59. Effects of hydrogen peroxide mouthwash on preventing ventilator-associated pneumonia in patients admitted to the intensive care unit / M. Nobahar, M. R. Razavi, F. Malek, R. Ghorbani // *Braz. J. Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 20, N 5. – P. 444–450.
60. Ego, A. Impact of diagnostic criteria on the incidence of ventilator-associated pneumonia / A. Ego, J. C. Preiser, J. L. Vincent // *Chest.* – 2015. – Vol. 147, N 2. – P. 347–355.
61. Endotracheal Tube Biofilm and its Impact on the Pathogenesis of Ventilator-Associated Pneumonia / O. Diaconu, I. Siriopol, L. I. Poloşanu, I. Grigoraş // *J. Crit. Care Med. (Targu Mures).* – 2018. – Vol. 4, N 2. – P. 50–55.
62. Endotracheal tube cuff pressure changes during manual cuff pressure control manoeuvres: An in-vitro assessment / N. Aeppli, B. Lindauer, M. P. Steurer [et al.] // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 2019. – Vol. 63, N 1. – P. 55–60.
63. Endotracheal Tubes Cleaned With a Novel Mechanism for Secretion Removal: A Randomized Controlled Clinical Study / R. Pincioli, C. Mietto, A. Piriyapatsom [et al.] // *Respir Care.* – 2016. – Vol. 61, N 11. – P. 1431–1439.
64. Epidemiology of ventilator-acquired pneumonia based on protected bronchoscopic sampling / D. L. George, P. S. Falk, R. G. Wunderink [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 1998. – Vol. 158, N 6. – P. 1839–1847.
65. Evaluation of the Safety and Effectiveness of the Rapid Flow Expulsion Maneuver to Clear Subglottic Secretions in Vitro and in Vivo / J. Li, Y. Zong, Q. Zhou [et al.] // *Respir. Care.* – 2017. – Vol. 62, N 8. – P. 1007–1013.
66. Expiratory muscle dysfunction in critically ill patients: towards improved understanding / Z. H. Shi, A. Jonkman, H. de Vries [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2019. – Vol. 45, N. 8. – P. 1061–1071.
67. Factors associated with ventilator-associated events: an international multicenter prospective cohort study / J. Rello, S. Ramírez-Estrada, A. Romero [et al.] // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2019. – Vol. 38, N 9. – P. 1693–1699.

68. Feng, X. Can procalcitonin and chest echography be used to diagnose ventilator-associated pneumonia? / X. Feng, J. Y. Zhang // Chest. – 2015. – Vol. 147, N 3. – P. e107.
69. Fernández-Barat, L. Reconsidering ventilator-associated pneumonia from a new dimension of the lung microbiome / L. Fernández-Barat, R. López-Aladid, A. Torres // EBioMedicine. – 2020. – Vol. 60. – P. 102995.
70. Formulation, stabilisation and encapsulation of bacteriophage for phage therapy / D. J. Malik, I. J. Sokolov, G. K. Vinner [et al.] // Adv. Colloid. Interface Sci. – 2017. – Vol. 249. – P. 100–133.
71. From starting mechanical ventilation to ventilator-associated pneumonia, choosing the right moment to start antibiotic treatment / P. Ramirez, C. Lopez-Ferraz, M. Gordon [et al.] // Crit. Care. – 2016. – Vol. 20, N 1. – P. 169.
72. Garland, J. S. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in neonates / J. S. Garland // Clin. Perinatol. – 2010. Vol. 37, N 3. – P. 629 – 643.
73. Haak, B. W. The role of the gut microbiota in sepsis. / B. W. Haak, W. J. Wiersinga // Lancet Gastroenterol. Hepatol. – 2017. – Vol. 2, N 2. – P. 135–143.
74. Hlinková, E. Closed versus open suction system of the airways in the prevention of infection in ventilated patients / E. Hlinková, J. Nemcová, K. Bielená // Central European Journal of Nursing and Midwifery. — 2014. – Vol. 5, N 2. – P. 63–71.
75. How to remove the grey area between ventilator-associated pneumonia and ventilator-associated tracheobronchitis? / Y. Yu, C. Zhu, C. Liu, Y. Gao // Crit. Care. – 2017. – Vol. 21, N 1. – P. 165.
76. Huffnagle, G. B. The respiratory tract microbiome and lung inflammation: a two-way street / G. B. Huffnagle, R. P. Dickson, N. W. Lukacs // Mucosal. Immunol. – 2017. – Vol. 10, N 2. – P. 299–306.
77. Hunter, J. D. Ventilator associated pneumonia / J. D. Hunter // BMJ. – 2012. – Vol. 344. – P. e3325.

78. Hurley, J. C. Is selective decontamination (SDD/SOD) safe in the ICU context? / J. C. Hurley // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2019. – Vol. 74, N 5. – P. 1167–1172.
79. Hyperoxemia as a risk factor for ventilator-associated pneumonia / S. Six, K. Jaffal, G. Ledoux [et al.] // *Crit. Care.* – 2016. – Vol. 20, N 1. – P. 195.
80. Identification of respiratory microbiota markers in ventilator-associated pneumonia / S. Emonet, V. Lazarevic, C. L. Refondini [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2019. – Vol. 45, N 8. – P. 1082–1092.
81. Internally coated endotracheal tubes with silver sulfadiazine in polyurethane to prevent bacterial colonization: a clinical trial / L. Berra, T. Kolobow, P. Laquerriere [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2008. – Vol. 34, N 6. – P. 1030–1037.
82. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT) / A. Torres, M. S. Niederman, J. Chastre [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2017. – Vol. 50, N 3. – P. 1700582.
83. Jiang, W. CRISPR-Cas: New Tools for Genetic Manipulations from Bacterial Immunity Systems / W. Jiang, L. A. Marraffini // *Annu Rev. Microbiol.* – 2015. – Vol. 69. – P. 209–228.
84. Klompas, M. Barriers to the adoption of ventilator-associated events surveillance and prevention / M. Klompas // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2019. – Vol. 25, N 10. – P. 1180–1185.
85. Klompas, M. Oropharyngeal Decontamination with Antiseptics to Prevent Ventilator-Associated Pneumonia: Rethinking the Benefits of Chlorhexidine / M. Klompas // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* – 2017. – Vol. 38, N 3. – P. 381–390.

86. Klompas, M. Ventilator-Associated Events: What They Are and What They Are Not / M. Klompas // *Respir. Care.* – 2019. – Vol. 64, N 8. – P. 953–961.
87. Klompas, M. What is new in the prevention of nosocomial pneumonia in the ICU? / M. Klompas // *Curr. Opin. Crit. Care.* – 2017. – Vol. 23, N 5. – P. 378–384.
88. Kollef, M. H. Economic impact of ventilator-associated pneumonia in a large, matched cohort / M. H. Kollef, C. W. Hamilton, F. R. Ernst // *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* – 2012. – Vol. 33, N 3. – P. 250–256.
89. Letchford, E. Ventilator-associated pneumonia and suction: a review of the literature / E. Letchford, S. Bench // *Br. J. Nurs.* – 2018. – Vol. 27, N 1. – P. 13–18.
90. Lukovic, E. The microbiome: implications for perioperative and critical care / E. Lukovic, V. K. Moitra, D. E. Freedberg // *Curr. Opin. Anaesthesiol.* – 2019. – Vol. 32, N 3. – P. 412–420.
91. Lung ultrasound for diagnosis and monitoring of ventilator-associated pneumonia / B. Bouhemad, O. Dransart-Rayé, F. Mojoli, S. Mongodi // *Ann. Transl. Med.* – 2018. – Vol. 6, N 21. – P. 418.
92. Lung Ultrasound in Ventilator Associated Pneumonia: Light Or More Shadow At Diagnosis / A. Abdo-Cuza, H. Díaz-Águila, O. Valdés-Suarez [et al.] // *Archives of Medicine.* – 2019. – Vol. 11, N 1. – P. 1–3.
93. Lung ultrasound: a promising tool to monitor ventilator-associated pneumonia in critically ill patients / G. Wang, X. Ji, Y. Xu, X. Xiang // *Crit. Care.* – 2016. – Vol. 20, N 1. – P. 320.
94. Luong, T. Phage Therapy in the Resistance Era: Where Do We Stand and Where Are We Going? / T. Luong, A. C. Salabarria, D. R. Roach // *Clin. Ther.* – 2020. – Vol. 42, N 9. – P. 1659–1680.
95. Maertens, B. Prevention of Ventilator-Associated and Early Postoperative Pneumonia Through Tapered Endotracheal Tube Cuffs: A Systematic Review

and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / B. Maertens, K. Blot, S. Blot // Crit. Care Med. – 2018. – Vol. 46, N 2. – P. 316–323.

96. Makris, D. Tracheostomy in Ventilator-associated Pneumonia: Is it Preventive? / D. Makris, S. Nseir // Clin. Pulm. Med. – 2011. – Vol. 18, N 1. – P.129–136.
97. Management of Adults with Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society / A. C. Kalil, M. L, Metersky, M. Klompas [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2016. – Vol. 63, N 5. – P. e61-e111.
98. Messika, J. Oropharyngeal colonization: epidemiology, treatment, and ventilator-associated pneumonia prevention / J. Messika, B. La Combe, J. D. Ricard // Ann. Transl. Med. – 2018. – Vol. 6, N 21. – P. 426.
99. Microbiology of Ventilator-Associated Pneumonia / V. Monteiro-Neto, L. G. Lima-Neto, A. G. Abreu [et. al] // Contemporary Topics of Pneumonia / Z. C. Chroneos – IntechOpen – 2017. – P. 105 – 123.
100. Müller, G. Interaction of octenidine and chlorhexidine with mammalian cells and the resulting microbicidal effect (remanence) of the combinations / G. Müller, A. Kramer // GMS Krankenhaushygiene Interdisziplinär. – 2007. – Vol. 2, N 2. – P. 46.
101. Oliveira, J. Prevention of ventilator-associated pneumonia / J. Oliveira, C. Zagalo, P. Cavaco-Silva // Rev. Port. Pneumol. – 2014. – Vol. 20, N 3. – P. 152–161.
102. Open and closed endotracheal suction systems in mechanically ventilated intensive care patients: a meta-analysis / I. P. Jongerden, M. M. Rovers, M. H. Grypdonck, M. J. Bonten // Crit. Care Med. – 2007. – Vol. 35, N 1. – P. 260–270.
103. Oral hygiene care for critically ill patients to prevent ventilator-associated pneumonia / Z. Shi, H. Xie, P. Wang [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2013. – Vol. 13, N 8. – P. CD008367.

104. Oral hygiene care for critically ill patients to prevent ventilator-associated pneumonia / T. Zhao, X. Wu, Q. Zhang [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2020. – Vol. 12, N 12. – P. CD008367.
105. Outcomerea Study Group. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a reappraisal using causal analysis / M. Bekaert, J. F. Timsit, S. Vansteelandt [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2011. – Vol. 184, N 10. – P. 1133–1139.
106. Patterns in the longitudinal oropharyngeal microbiome evolution related to ventilator-associated pneumonia / R. Sommerstein, T. M. Merz, S. Berger [et al.] // Antimicrob. Resist. Infect. Control. – 2019. – N 8. – C. 81.
107. Performance comparison of lung ultrasound and chest x-ray for the diagnosis of pneumonia in the ED / J. E. Bourcier, J. Paquet, M. Seinger [et al.] // Am. J. Emerg. Med. – 2014. – Vol. 32, N 2. – P. 115–8.
108. Pettenuzzo, T. 2016 Year in Review: Mechanical Ventilation / T. Pettenuzzo, E. Fan // Respir. Care. – 2017. – Vol. 62, N 5. – P. 629–635.
109. Phage Therapy: Going Temperate? / R. Monteiro, D. P. Pires, A. R. Costa, J. Azeredo // Trends. Microbiol. – 2019. – Vol. 27, N 4. – P. 368–378.
110. Preclinical testing of a broad-spectrum antimicrobial endotracheal tube coated with an innate immune synthetic mimic / M. M. Hashemi, J. Rovig, J. Bateman [et al.] // J. Antimicrob. Chemother. – 2018. – Vol. 73, N 1. – P. 143–150.
111. Prevention of endotracheal suctioning-induced alveolar derecruitment in acute lung injury / S. M. Maggiore, F. Lellouche, J. Pigeot [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2003. – Vol. 167, N 9. – P. 1215–1224.
112. Prevention of Ventilator-Associated Pneumonia: The Multimodal Approach of the Spanish ICU "Pneumonia Zero" Program / F. Álvarez-Lerma, M. Palomar-Martínez, M. Sánchez-García [et al.] // Crit. Care Med. – 2018. – Vol. 46, N 2. – P. 181–188.

113. Price, R. Selective digestive or oropharyngeal decontamination and topical oropharyngeal chlorhexidine for prevention of death in general intensive care: systematic review and network meta-analysis / R. Price, G. MacLennan, J. Glen // *BMJ*. – 2014. – Vol. 348. – P. g2197.
114. Procalcitonin kinetics as a prognostic marker of ventilator-associated pneumonia / J. L. Trouillet, S. B. Ayed, M. Bernard [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2005. – Vol. 171, N 1. – P. 48–53.
115. Randomized intubation with polyurethane or conical cuffs to prevent pneumonia in ventilated patients / F. Philippart, S. Gaudry, L. Quinquis [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2015. – Vol. 191, N 6. – P. 637–645.
116. Randomized, multicenter trial of lateral Trendelenburg versus semirecumbent body position for the prevention of ventilator-associated pneumonia / G. Li Bassi, M. Panigada, O.T. Ranzani [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2017. – Vol. 43, N 11. – P. 1572–1584.
117. Risk Factors of Ventilator-Associated Pneumonia in Critically Ill Patients / D. Wu, C. Wu, S. Zhang, Y. Zhong // *Front Pharmacol.* – 2019. – N 10. – P. 482.
118. Risks of ventilator-associated pneumonia and invasive pulmonary aspergillosis in patients with viral acute respiratory distress syndrome related or not to Coronavirus 19 disease / K. Razazi, R. Arrestier, A. F. Haudebourg [et al.] // *Crit. Care*. – 2020. – Vol. 24, N 1. – P. 699.
119. Safdar, N. The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: its relevance to developing effective strategies for prevention / N. Safdar, C. J. Crnich, D. G. Maki // *Respir Care*. – 2005. – Vol. 50, N 6. – P. 725–739.
120. Salluh, J. I. F. The current status of biomarkers for the diagnosis of nosocomial pneumonias / J. I. F. Salluh, V. C. Souza-Dantas, P. Póvoa [et al.] // *Curr. Opin. Crit. Care*. – 2017. – Vol. 23, N 5. – P. 391–397.
121. Semi-recumbent position versus supine position for the prevention of ventilator-associated pneumonia in adults requiring mechanical ventilation / L. Wang, X. Li,

- Z. Yang [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2016. – Vol. 2016, N 1. – P. CD009946.
122. Sequential Organ Failure Assessment Score and the Need for Organ Support Predict Mortality in Allogeneic Stem Cell Transplant Patients Admitted to the Intensive Care Unit / C. Díaz-Lagares, L. Fox, A. García-Roche [et al.] // Transplantation and Cellular Therapy. – 2021. – Vol. 27, N 10. – P. 865.e1–865.e7.
123. Sequential organ failure assessment score predicts mortality after coronary artery bypass grafting / C. H. Chang, S. W. Chen, P. C. Fan [et al.] // BMC Surg. – 2017. – Vol. 17, N 1. – P. 22.
124. Sequential organ failure assessment scoring and prediction of patient's outcome in Intensive Care Unit of a tertiary care hospital / A. Jain, S. Palta, R. Saroa [et al.] // J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol. – 2016. – Vol. 32, N 3. – P. 364–368.
125. Shan, J. Diagnostic accuracy of clinical pulmonary infection score for ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis / J. Shan, H. L. Chen, J. H. Zhu // Respir Care. – 2011. – Vol. 56, N 8. – P. 1087–1094.
126. Siempos, I. I. Closed tracheal suction systems for prevention of ventilator-associated pneumonia / I. I. Siempos, K. Z. Vardakas, M. E. Falagas // British Journal of Anaesthesia. – 2008. – Vol. 100, N 3. – P. 299–306.
127. Silver-coated endotracheal tubes for prevention of ventilator-associated pneumonia in critically ill patients / G. Tokmaji, H. Vermeulen, M. C. Müller [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2015. – Vol. 2015, N 8. – P. CD009201.
128. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) as a diagnostic marker of ventilator-associated pneumonia / S. L. Palazzo, T. A. Simpson, J. M. Simmons, L. M. Schnapp // Respir. Care. – 2012. – Vol. 57, N 12. – P. 2052–2058.
129. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 as a useful biomarker for diagnosing ventilator-associated pneumonia after congenital cardiac surgery

- in children / C. Li, L. Zhu, X. Gong [et al.] // *Exp. Ther. Med.* – 2019. – Vol. 17, N 1. – P. 147–152.
130. Sphingosine-coating of plastic surfaces prevents ventilator-associated pneumonia / A. P. Seitz, F. Schumacher, J. Baker [et al.] // *J. Mol. Med. (Berl.)*. – 2019. – Vol. 97, N. 8. – P. 1195–1211.
131. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia, ventilator-associated events, and nonventilator hospital-acquired pneumonia in acute-care hospitals: 2022 Update / M. Klompas, R. Branson, K. Cawcutt [et al.] // *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* – 2022. – Vol. 43, N 6. – P. 687–713.
132. Study of Povidone Iodine to Reduce Pulmonary Infection in Head Trauma and Cerebral Hemorrhage Patients (SPIRIT) ICU Study Group; AtlanRéa Group. Effect of oropharyngeal povidone-iodine preventive oral care on ventilator-associated pneumonia in severely brain-injured or cerebral hemorrhage patients: a multicenter, randomized controlled trial / P. Seguin, B. Laviolle, C. Dahyot-Fizelier [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2014. – Vol. 42, N 1. – P. 1–8.
133. Subglottic secretion drainage for preventing ventilator-associated pneumonia: an overview of systematic reviews and an updated meta-analysis / D. P. Pozuelo-Carrascosa, Á. Herráiz-Adillo, C. Alvarez-Bueno [et al.] // *Eur. Respir. Rev.* – 2020. – Vol. 29, N 155. – P. 190107.
134. Subglottic secretion drainage for the prevention of ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis / J. Muscedere, O. Rewa, K. McKechnie [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2011. – Vol. 39, N 8. – P. 1985–1991.
135. Subglottic secretion drainage to prevent ventilator-associated pneumonia in mechanically ventilated adult patients: A systematic review and meta-analysis / F. Rahimibashar, Z. Farsi, Z. Danial [et al.] // *Trauma Monthly*. – 2019. – Vol. 24, N 4. – P. e88979.
136. Subglottic secretion suction for preventing ventilator-associated pneumonia: an updated meta-analysis and trial sequential analysis / Z. Mao, L. Gao, G. Wang [et al.] // *Crit. Care*. – 2016. – Vol. 20, N 1. – P. 353.

137. Subirana, M. Closed tracheal suction systems versus open tracheal suction systems for mechanically ventilated adult patients / M. Subirana, I. Solà, S. Benito S. // Cochrane Database Syst. Rev. – 2007. – Vol. 2007, N 4. – P. CD004581.
138. Synbiotics modulate gut microbiota and reduce enteritis and ventilator-associated pneumonia in patients with sepsis: a randomized controlled trial / K. Shimizu, T. Yamada, H. Ogura [et al.] // Crit. Care. – 2018. – Vol. 22, N 1. – P. 239.
139. Systematic review and meta-analysis for the use of ultrasound versus radiology in diagnosing of pneumonia / S. A. Alzahrani, M. A. Al-Salamah, W. H. Al-Madani, M. A. Elbarbary // Crit. Ultrasound. J. – 2017. – Vol. 9, N 1. – P. 6.
140. The clinical impact and preventability of ventilator-associated conditions in critically ill patients who are mechanically ventilated / J. Muscedere, T. Sinuff, D. K. Heyland [et al.] // Chest. – 2013. – Vol. 144, N 5. – P. 1453–1460.
141. The epidemiology and clinical outcomes of ventilator-associated events among 20,769 mechanically ventilated patients at intensive care units: an observational study / Q. He, W. Wang, S. Zhu [et al.] // Crit. Care. – 2021. – Vol. 25, N 1. – P. 44.
142. The impact of a ventilator bundle on preventing ventilator-associated pneumonia: a multicenter study / J. S. Eom, M. S. Lee, H. K. Chun [et al.] // Am. J. Infect. Control. – 2014. – Vol. 42, N 1. P. 34–37.
143. The relationship between *Candida* species cultured from the respiratory tract and systemic inflammation in critically ill patients with ventilator-associated pneumonia / D. R. Williamson, M. Albert, M. M. Perreault [et al.] // Can. J. Anaesth. – 2011. – Vol. 58, N 3. – P. 275–284.
144. Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1 (TREM-1) as a New Marker in Ventilated Children with Pneumonia / H. Gouda, L. Sherif, N. Kholoussi [et al.] // Biomedical and Pharmacology Journal. – 2019. – N 12. – P. 1951–1959.

145. Unraveling the mechanism of octenidine and chlorhexidine on membranes: Does electrostatics matter? / M. Rzycki, D. Drabik, K. Szostak-Paluch [et al.] // *Biophys. J.* – 2021. – Vol. 20, N 16. – P. 3392–3408.
146. Update on ventilator-associated pneumonia / J. F. Timsit, W. Esaied, M. Neuville [et al.] // *F1000Res.* – 2017. – N 6. – P. 2061.
147. Van der Oost, J. CRISPR sabotage / J. Van der Oost, S. J. Brouns // *Genome Biol.* – 2015. – Vol. 9, N 16. – P. 248.
148. Ventilator-associated pneumonia among SARS-CoV-2 acute respiratory distress syndrome patients / J. Fumagalli, M. Panigada, M. Klompas, L. Berra // *Curr. Opin. Crit. Care.* – 2022. – Vol. 28, N 1. – P. 74–82.
149. Ventilator-Associated Pneumonia and PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> Diagnostic Accuracy: Changing the Paradigm? / M. Ferrer, T. Sequeira, C. Cilloniz [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2019. – Vol. 8, N 8. – P. 1217.
150. Ventilator-associated pneumonia using a closed versus an open tracheal suction system / L. Lorente, M. Lecuona, M. M. Martín [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2005. – Vol. 33, N 1. – P. 115–119.
151. Ventilator-associated tracheobronchitis: an update / J. I. F. Salluh, V. C. Souza-Dantas, I. Martin-Loches [et al.] // *Rev. Bras. Ter. Intensiva.* – 2019. – Vol. 31, N 4. – P. 541–547.
152. Ventilator-Associated Tracheobronchitis: To Treat or Not to Treat? / D. Koulenti, K. Arvaniti, M. Judd [et al.] // *Antibiotics (Basel).* – 2020. – Vol. 9, N 2. – P. 51.
153. Virk, H. S. Current place of probiotics for VAP / H. S. Virk, W. J. Wiersinga // *Crit. Care.* – 2019. – Vol. 23, N 1. – P. 46.
154. Vogelaers, D. Oral care with chlorhexidine gluconate: Time to focus on outcomes that matter / D. Vogelaers, M. Deschepper, S. Blot // *J. Crit. Care.* – 2017. – Vol. 40. – P. 308–309.
155. Wolff, N. S. The emerging role of the microbiota in the ICU / N. S. Wolff, F. Hugenholtz, W. J. Wiersinga // *Crit. Care.* – 2018. – Vol. 22, N 1. – P. 78.

156. Zilberberg, M. D. Ventilator-associated pneumonia: the clinical pulmonary infection score as a surrogate for diagnostics and outcome / M. D. Zilberberg, A. F. Shorr // Clin. Infect. Dis. – 2010. – Vol. 51, suppl 1. – P. S131–S135.
157. Zolfaghari, P. S. The tracheal tube: gateway to ventilator-associated pneumonia / P. S. Zolfaghari, D. L. Wyncoll // Crit. Care. – 2011. – Vol. 15, N 5. – P. 1 – 8.

## ПРИЛОЖЕНИЯ

## Приложение А. Шкала SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)

Параметры	Баллы				
	0	1	2	3	4
Дыхание: PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	> 400	301–400	≤ 300	≤ 200 с ИВЛ	≤ 100 с ИВЛ
Коагуляция: тромбоциты, ×10 <sup>12</sup> /л	> 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Печень: билирубин, мкмоль/л	<20	20–32	33–101	102–204	> 204
CCC: гипотензия	Нет	АД сред < 70 мм рт. ст.	Допамин ≤5 мкг/кг/мин или добутамин в любой дозе	Допамин >5 или Адреналин или Норадреналин ≤0,1 мкг/кг мин	Допамин >15 или Адреналин >0,1 мкг/кг мин
ЦНС: шкала ком Глазго, баллов	15	13–14	10–12	6–9	< 6
Почки: креатинин, мкмоль/л или диурез	<110	110–170	171–299	300–400 < 500 мл/сут	440 < 200 мл/сут

CCC — сердечно-сосудистая система; ЦНС — центральная нервная система

**Приложение Б. Критерии синдрома системного воспалительного ответа  
(SIRS, Systemic Inflammatory Response Syndrome)**

1. Температура тела ≥ 38 °C или ≤ 36 °C.
2. Частота сердечных сокращений ≥ 90 уд. в мин.
3. Частота дыхания ≥ 20 в мин. или PaCO<sub>2</sub> менее 32 мм. рт. ст.
4. Концентрация лейкоцитов более 12×10<sup>9</sup>/л или менее 4×10<sup>9</sup>/л, или более 10% незрелых форм.

**Приложение В. Шкала аэрации Mongodi S., (2017 г.)**

<b>Значение</b>	<b>Классическая шкала (датчик расположен продольно)</b>	<b>Модифицированная шкала (датчик расположен перпендикулярно)</b>
0 – Нормальная аэрация	А линии и/или не более двух В-линий	А линии и/или не более двух В-линий
1 – Умеренное снижение аэрации	Три и более хорошо определяемых В-линий	Артефакты* занимают до 50% плевры
2 – Серьезное снижение аэрации	Слияние В-линий	Артефакты* занимают более 50 % плевры
3 – Потеря аэрации	Консолидация	Консолидация

\*Артефакты – отдельные В-линии, сливающиеся В-линии, субплевральные консолидации.

Оценка по шкале LUS носила балльный характер. Баллы вычисляются для каждой из 12 областей и затем суммируются: сумма баллов 0–10 — нормальная аэрация легких, 11–20 баллов — умеренное снижение аэрации, 21 и более — серьезное снижение аэрации или полная потеря аэрации.

**Приложение Г. Результаты предварительной чувствительности типичных возбудителей одного из центров для поливалентного пиобактериофага («Секстафаг»)**

Предварительное пилотное исследование *in vitro* фагочувствительности к препаратору Секстафаг показала широкую межвидовую вариабельность 54–94 %, с максимальной для *E. coli* (94 %) и минимальной для *K. pneumoniae* (54 %). Наиболее высокая чувствительность была обнаружена у изолятов *S. aureus* (90 %), *P. aeruginosa* (86 %), *E. coli* (94 %); наименьшая у изолятов *K. pneumoniae* (54 %). Важно отметить, что поливалентный БФ не оказывает воздействие на частый возбудитель ВАП *A. baumannii*.

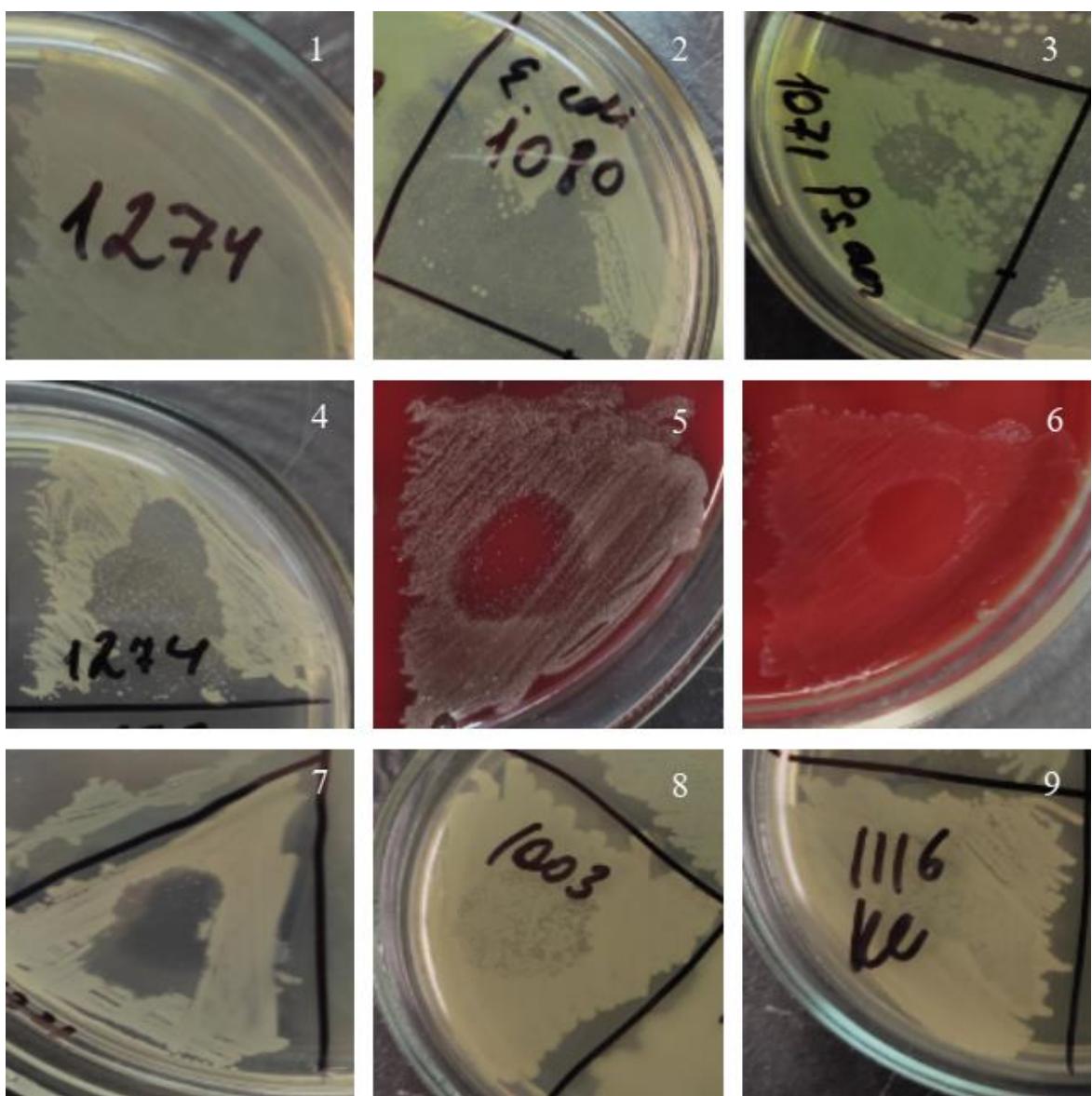


Рисунок Г.1 - Примеры чувствительности культур возбудителей вентилятор-ассоциированных инфекционных осложнений к комплексному препарату бактериофага *in vitro* (собственные фото).

<sup>1</sup> — *C. freundii* (устойчивый к использованному комплексному препарату БФ контрольный микроорганизм), <sup>2</sup> — *E. coli*, <sup>3</sup> — *P. aeruginosa*, <sup>4</sup> — *S. aureus*, <sup>5</sup> — *St. pneumoniae*, <sup>6</sup> — *E. faecalis*, <sup>7</sup> — *K. pneumoniae* (чувствительна к БФ), <sup>8</sup> — *K. pneumoniae* (умеренно чувствительна к БФ), <sup>9</sup> — *K. pneumoniae* (устойчива к БФ).