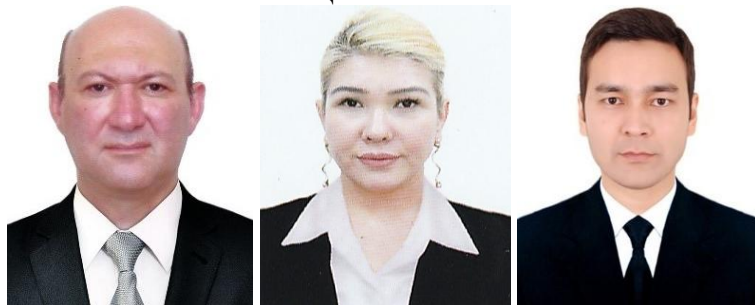


СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ ПРИ ВЕНТИЛЯТОР-АССОЦИИРОВАННОМ ТРАХЕОБРОНХИТЕ



Ибадов Равшан Алиевич, Азизова Гавхар Махмудхановна, Ибрагимов Сардор Хамдамович
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр хирургии имени академика В.Вахидова, Республика Узбекистан, г. Ташкент

ВЕНТИЛЯТОР БИЛАН БОҒЛИҚ ТРАХЕОБРОНХИТ УЧУН ТЕРАПЕВТИК ВА ПРОФИЛАКТИКА ЧОРАЛАРИНИНГ ЗАМОНАВИЙ ЖИХАТЛАРИ

Ибадов Равшан Алиевич, Азизова Гавхар Махмудхановна, Ибрагимов Сардор Хамдамович
Академик В.Воҳидов номидаги Республика ихтисослаштирилган хирургия илмий-амалий тиббиёт маркази, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.

CURRENT ASPECTS OF THERAPEUTIC AND PREVENTIVE MEASURES IN VENTILATION-ASSOCIATED TRACHEOBRONCHITIS

Ibadov Ravshan Aliyevich, Azizova Gavhar Mahmudhanovna, Ibragimov Sardor Khamdamovich
Republican specialized scientific and practical medical center for surgery named after academician V.Vakhidov, Republic of Uzbekistan, Tashkent

e-mail: dr.sardor.ibragimov@gmail.com

Резюме. Сунъий ўпка вентиляцияси билан боғлиқ асоратлар реанимация бўлимларида даволанаётган беморларда жиддий эпидемиологик муаммодир. Мақолада вентилятор билан боғлиқ трахеобронхитнинг терапевтик ва профилактика жиҳатлари бўйича адабиётлар кўриб чиқилган. Таъкидланишича, бугунги кунгача ишлаб чиқилган интенсив терапия усуллари сунъий ўпка вентиляцияси давомийлигига таъсирини ўрганиши ва интенсив терапия бўлимларида қолиши учун катта рандомизацияланган синовларни ўтказиши масалалари ҳали ҳам мунозарали. Яна бир тегишли йўналиши – бу касалликнинг дастлабки босқичларида касалликнинг хавф омилларини ва клиник кечишининг оғирлигини аниқлаши усуллари ишлаб чиқиши, муқобил терапевтик воситалардан фойдаланилган ҳолда тиббий амалиётда ушбу беморларда касалланишни камайтириши ва прогнозни яхшилаши хусусиятларини ўрганиши.

Калим сўзлар: ўпканинг сунъий вентиляцияси, вентилятор билан боғлиқ трахеобронхит, диагностика мезонлари, клиник кечиши, хавф омиллари, даволаш, олдини олиши.

Abstract: Complications associated with mechanical ventilation are a serious epidemiological problem in patients hospitalized and treated in intensive care units. The article provides a literature review on the treatment and prevention aspects of ventilator-associated tracheobronchitis. There is a continuing discussion of the issues of conducting large randomized trials to study the effect of intensive care methods developed to date on the duration of mechanical ventilation and stay in intensive care units. Another topical area is the development of methods for determining the risk factors of the disease and the severity of the clinical course in the early stages of the disease, the study of the features of reducing the incidence and improving the prognosis in these patients in medical practice using alternative therapeutic agents.

Keywords: mechanical ventilation, ventilator-associated tracheobronchitis, diagnostic criteria, clinical course, risk factors, treatment, prevention

Введение. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) частота развития госпитальной инфекции варьирует в пределах от 5,7% до 19,1% от всех госпитализаций и зависит от степени и профиля оказания медицинской помощи и уровня экономического развития в стране. В структуре инфекционных осложнений на первом месте находятся госпитальные инфекции

верхних дыхательных путей (32%), риск развития которых выше у больных, находящихся в отделениях интенсивной терапии [1].

Исследованиями показано, что вентилятор-ассоциированные инфекции верхних и нижних дыхательных путей являются одним из наиболее частых осложнений у пациентов, находящихся на

продолжительной искусственной вентиляции легких (ПВЛ) [2-9].

По данным EPIC II (European Prevalence of Infection in Intensive Care) и EPIC III «инфекции дыхательных путей представляют собой серьезную эпидемиологическую проблему у пациентов, госпитализированных и находящихся на лечении в отделениях интенсивной терапии, так как от них страдает треть больных, а от пневмоний - четверть больных. При этом, госпитальная пневмония выявлялась чаще, чем внебольничная, а частота и плотность возникновения вентилятор-ассоциированной пневмонии (ВАП) остается высокой и требует выяснения причины, ужесточения дисциплины соблюдения профилактических мероприятий» [Duszynska W et al., 2022].

Большинством исследований было показано, что вентилятор-ассоциированный трахеобронхит (ВАТ) можно рассматривать как промежуточный процесс, ведущий к ВАП, который оказывает ограниченное влияние на общую смертность, но при этом, демонстрирует значительную связь с увеличением расходов на пациентов, длительностью пребывания в стационаре, использованием антибиотиков и продолжительностью ИВЛ [12-16]. При этом, на сегодняшний день нет четких доказательств, особенно в отношении клинического течения и методов лечения ВАТ [3, 5, 8, 11, 14].

Особенности клинического течения и диагностика ВАТ. С 2013 года в США осложнения, связанные с проведением ИВЛ (ventilator-associated event), принято оценивать по следующим критериям: состояние на фоне механической ИВЛ (ventilator-associated condition); инфекционные осложнения, ассоциированные с ИВЛ (infection related ventilator-associated complication), включая ВАТ (ventilator associated tracheobronchitis) и ВАП (ventilator associated pneumonia) [16].

S. Nseir et al. (2014) предложили ВАТ интерпретировать с использованием следующих критериев: лихорадка ($>38^{\circ}\text{C}$) без какой-либо другой распознаваемой причины, выделение гнойной мокроты, положительная ($\geq 10^6$ колониеобразующих единиц [КОЕ] на миллилитр) культура эндотрахеального аспирата с появлением новых бактерий (отсутствующих при интубации) и отсутствием рентгенологических признаков новой пневмонии. Рекомендовано учитывать только первые эпизоды ВАТ, возникшие более чем через 48 ч после начала ИВЛ, а ВАП определяли по наличию нового или прогрессирующего рентгенографического инфильтрата, связанного с двумя из следующих критериев: (а) температура выше $38,5^{\circ}\text{C}$ или ниже $36,5^{\circ}\text{C}$, (б) число лейкоцитов выше 10000/мкл или ниже чем 1500/мкл, и (с) гнойный эндотрахеальный аспират и положи-

тельный (≥ 106 КОЕ/мл) эндотрахеальный аспират [17].

На сегодняшний день, микробиологическая диагностика является значимым фактором при дальнейшем ведении пациентов с ВАТ и ВАП с целью оптимизации антибактериальной терапии [18-25].

Особого внимания заслуживают исследования J.I.F. Salluh et al. (2020) по обновлению информации в отношении ВАТ, проведенные в нескольких европейских и латиноамериканских клиниках. Авторы пришли к выводу, что на сегодняшний день нет четких критериев не в отношении единства терминологии и понимания ВАТ, его классифицирования и диагностических аспектов [9]. Помимо этого, некоторые группы пациентов рекомендовано рассматривать отдельно, поскольку эпидемиологические, микробиологические и терапевтические аспекты являются для них специфическими [9, 18, 20].

В клинической практике следует различать госпитальные инфекции нижних дыхательных путей, возникшие вне ОРИТ и в ОРИТ, что в большинстве случаев связано с конфликтом интересов при постановке диагноза. Однако, клинические исследования у больных с такими осложнениями вне ОРИТ ограничены из-за субъективности диагностических подходов и ограничений микробиологической верификации [14, 26].

M. Stenlund et al. (2017) опубликовали результаты многофакторного анализа, полученных в ходе ретроспективного исследования у больных, поступивших по поводу острой абдоминальной патологии или экстренной травмы, в которых показали, что факторами риска развития госпитальной инфекции нижних дыхательных путей вне ОРИТ были аспирация ($p=0,001$, ОШ 23,9, ДИ:4,61-124), иммобилизация ($p=0,001$, ОШ 11,2, ДИ:4,13-30,38), абдоминальное вмешательство ($p=0,001$, ОШ 3,2, ДИ:1,68-6,06), установка желудочного зонда ($p=0,001$, ОШ 3,5, ДИ:1,81-6,85), хронические заболевания ХОБЛ или астма ($p=0,05$, ОШ 3,7, ДИ:1,0-13,62), рецидивирующая рвота ($p=0,05$, ОШ 2,2, ДИ:1,19 - 4,17) [26].

B.G. Mitchell et al. (2019) считают, что факторами риска развития госпитальной инфекции нижних дыхательных путей вне ОРИТ являются: возраст больного старше 70 лет, мужской пол, длительность 18 госпитализации, полиморбидность, дисфагия, наличие ХОБЛ [27].

Большое количество публикаций в PubMed, Web of Science, Embase, Google Scholar и т.д., посвящено исследованиям «A Case-Control Study» (случай-контроль) связанных с ВАТ [28-33].

Так, M. Karvouniaris et al. (2013) провели проспективное когортное исследование по клиническому течению и факторам риска развития ВАТ и его влияние на показатели смертности в ОРИТ.

Для оценки степени поражения трахеи использовалась модифицированная шкала клинической легочной инфекции, каждые два часа определялись, количество лейкоцитов и уровень С-реактивного белка, бронхиальный секрет оценивали ежедневно, а количественные посевы эндотрахеального секрета выполняли в первый день госпитализации в ОРИТ, в последующем каждые 2 дня в течение первых 2 недель [28]. В когорту исследования вошли 236 пациентов из которых у 42 пациента (18%) отмечено возникновение ВАТ, на фоне грамотрицательной инфекции в 92,6% случаев. Наиболее часто ВАТ отмечен у пациентов, находящихся в отделении нейрореанимации. Независимыми факторами смертности в ОРИТ, как отмечают авторы, явились возраст пациентов, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score и уровень С-реактивного белка при поступлении [28].

По данным М.А. Чукиной (2019) «факторами риска развития ВАТ и ВАП являются наличие хронических заболеваний легких ($p=7,72E-16$), онкологические заболевания ($p=0,01381$), аутоиммунные ($p=6,297E-11$) и гематологические ($p=9,807E-12$); факторами риска неблагоприятного исхода - онкологические заболевания ($p=0,001$), потребность в вазопрессорах ($p=0,05$), трахеостомии ($p=2,598E-11$), длительность ИВЛ более 2 суток ($p=4,934E-08$), предшествующая госпитализация ($p=0,009$), наличие таких возбудителей, как *Ps. aeruginosa* ($p=0,03$) [34].

Заслуживает внимания исследование В.А. Екатеринчева (2013), проведенное у 181 пациентов с трахеостомой и развившемся эрозивным ВАТ, находившихся на лечении в ГКБ и м. С.П. Боткина и ГКБ №1. им. Пирогова с 2010 по 2013 г. Автор пришел к заключению, что «эрозивный трахеит возникает у всех больных, перенесших срочную трахеостомию». При этом, основными факторами, влияющими на развитии и течении эрозивного трахеита, являются: «проведение ИВЛ, трахеостомия, неадекватное протезирование трахеи, длительность канюленосительства, а вторичными факторами являются: «развитие тревожно-депрессивного состояния у пациентов после срочной трахеостомии, присоединение патогенной микрофлоры, отсутствие навыков ухода за трахеальными трубками и трахеостомой» [35].

M.L. Cantón-Bulnes et al. (2019) провели исследование у 76 пациентов находившихся в ОРИТ с клиникой ВАТ. Авторами отмечено, что пациенты с ВАТ имели более длительный срок пребывания в отделении интенсивной терапии, в среднем 22 дня (14–35), по сравнению с группой сравнения, в среднем 15 дней (8–27), $p = 0,02$. Дни на ИВЛ также были значительно увеличены у пациентов с НДС, в среднем 18 (9–28) по сравнению с 9 днями (5–16), $p = 0,03$ соответственно. Смерт-

ность в отделении интенсивной терапии и госпитальная летальность соответствовали 20,5 против 31,5%, $p = 0,13$ и 30,1 против 43,8%, $p = 0,09$ [32].

Ученные из США (Division of Critical Care Medicine, Cincinnati Children's Hospital Medical, Department of Pediatrics, University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati), D.S. Wheeler et al. (2015) впервые провели ретроспективное исследование «случай-контроль» с одобрения институционального наблюдательного совета 77 последовательных случаев вентилятор-ассоциированного трахеобронхита развившихся у детей, за период с 2004 по 2010 год. Авторы сопоставили каждый случай с контролем на основе следующих критериев (в порядке ранжирования): возрастной диапазон (<30 дней, от 30 дней до 24 мес, от 24 мес до 12 лет, более 12 лет), госпитализация [30].

Например, по данным ряда авторов, пациенты с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), подвержены повышенному риску нозокомиальных респираторных инфекций, который связан не только с продолжительностью ИВЛ и пребыванием в ОРИТ, но и присутствием бактерий в нижних дыхательных путях, нарушающих защитный механизм хозяина. Тем самым, образуя порочный круг повреждения эпителиальных клеток, нарушения мукоцилиарного клиренса, гиперсекреции слизи, повышенной подслизистой проницаемости сосудистой стенки и воспалительной клеточной инфильтрации, способствуя дальнейшей дисфункции и бактериальной адгезии слизистой трахеобронхиального дерева [17, 36, 37].

Наиболее уязвимой группой в отношении прогрессирующего развития ВАТ являются пациенты в критическом состоянии с ослабленным иммунитетом, такие как пациенты, с онкогематологическими злокачественными новообразованиями, реципиенты онкологической терапии или реципиенты трансплантации органов и тканей. У данной группы пациентов рассмотрение грибковой (включая *Aspergillus*) или вирусной этиологии ВАТ имеет решающее значение, поскольку раннее подозрение, диагностика и лечение являются краеугольными камнями надлежащего лечения [38, 39].

Респираторные инфекции, у пациентов с ПИВЛ, обычно связаны с высоко резистентными возбудителями, и для повышения шансов на адекватную эмпирическую терапию необходимы индивидуальные терапевтические решения. У этих пациентов дополнительные ингаляционные противомикробные препараты имеют потенциал в качестве стратегии экстренной терапии [40, 41].

D.E. Craven et al. (2013) изучили 188 пациентов смешанных отделений интенсивной терапии, интубированных в течение ≥ 48 часов на предмет развития ВАТ, определяемого как количественный эндотрахеальный аспират $\geq 10(5)$

КОЕ/мл плюс по крайней мере 2 клинических критерия (лихорадка, лейкоцитоз или гнойная мокрота) [22]. Как показали исследования, дыхательные пути у 41 (22%) пациента были сильно колонизированы бактериальными патогенами в концентрации $\geq 10(5)$ КОЕ/мл. ВАТ развился у 21 (11%) обследованного больного, из них у 6 (29%) впоследствии перешел в ВАП [22]. Полирезистентные возбудители были выделены у 39% больных пневмонией. У пациентов с ВАТ и ВАП было значительно больше дней на ИВЛ и более длительное пребывание в ОРИТ ($P \leq 0,02$) [22].

R. Nagasawa et al. (2020) выявили, что *Corynebacterium* spp. может быть фатальным возбудителем ВАТ у пациентов с иммунодефицитом (в частности у онкогематологических пациентов), которым проводится интубация трахеи, а антибактериальная терапия при развитии данного осложнения зачастую не специфична [33].

На сегодняшний день ВАТ рассматривается в рамках национальных программ улучшения качества в ОРИТ. Так, сначала Институтом улучшения здравоохранения в США, а затем многими международными инициативами были определены приоритеты в ОРИТ связанные с распространением ВАП и ВАТ [42].

Следует акцентировать внимание, что все чаще последние сообщения в иностранной литературе свидетельствуют о новом явлении: "eradication of VAP" [43]. Это связывали с несколькими факторами, от претензий в адрес отделений интенсивной терапии до расхождений в диагностических мерах, отсутствия золотого стандарта диагностики и плохого соответствия между клиническими методологиями и методологиями мониторинга ВАТ [4, 16, 44, 45].

В последние годы ВАТ постепенно изучается, и доказательства продемонстрировали его влияние на результаты лечения пациентов в ОРИТ [7].

Интригующим явился факт, что увеличение количества диагнозов ВАТ в ОРИТ имело некоторые непредвиденные последствия. Так, у некоторых пациентов, которым ранее был поставлен диагноз ВАП, теперь был поставлен диагноз ВАТ. Что было связано с тем, что по мере того, как ВАП, как и другие потенциально предотвратимые внутрибольничные инфекции, начали отслеживать и в некоторых случаях, ассоциировать с финансовыми санкциями, стимул «ошибочно» классифицировать ВАП как ВАТ увеличился, поскольку последний был связан с незначительными финансовыми последствиями или без них и потенциально не снижал качественные показатели ОРИТ [7].

Поскольку ВАТ диагностируют и лечат в ОРИТ, его влияние на ведение пациентов и ис-

пользование дополнительных ресурсов нельзя игнорировать [17, 46].

Как отмечено в некоторых публикациях, разработка новой концепции должно адекватно охватывать весь спектр «Ventilator-associated lower respiratory tract infection (VA-LRTI)», обеспечивая реалистичные показатели выживаемости и качества жизни [2, 47].

Заслуживает внимание проведенное I. Martin-Loeches et al. (2015) многоцентровое проспективное исследование в 114 отделениях интенсивной терапии в Испании, Франции, Португалии, Бразилии, Аргентине, Эквадоре, Боливии и Колумбии в течение заранее запланированных 10 месяцев. Все пациенты были старше 18 лет, поступившие в отделение интенсивной терапии и получавшие инвазивную ИВЛ более 48 часов [48].

В период с 1 сентября 2013 г. по 31 июля 2014 г. авторы получили данные о 2960 пациентах, из которых у 689 (23%) развились ИВЛ-ассоциированные инфекции нижних дыхательных путей. Частота ВАТ и ВАП в начале исследования была одинаковой (320 [11%; 10,2 дней на ИВЛ] против 369 [12%; 8,8 дней на ИВЛ], $p = 0,48$). Значительно больше умерло больных с ВАП (146 [40%] из 369), чем с ВАТ (93 [29%] из 320) или отсутствием вентилятор-ассоциированных инфекций нижних дыхательных путей (673 [30%] из 2271, $p < 0,0001$) [48].

Однако, как отмечают большинство исследователей, на сегодняшний день нет четких доказательств, особенно в отношении клинического течения и методов лечения ВАТ [4, 8, 10, 16, 33].

Обзор лечебно-профилактических мероприятий при ВАТ. В отличие от ВАП, ВАТ можно эффективно лечить с помощью ингаляционной антибактериальной терапии отдельно или в сочетании с системными противомикробными препаратами [49].

L.V. Palmer et al. (2009; 2014) отмечают, что при ингаляционном применении амикацин достигает эффективности в концентрациях, которые в несколько раз превышают минимальную подавляющую концентрацию грамотрицательных бактерий (*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aerogenes*), включая штаммы с мультирезистентными бактериями. Авторы пришли к заключению, что при ингаляционном применении амикацина достижение высоких концентраций в нижних дыхательных путях может способствовать эрадикации возбудителей с мультирезистентной к антибиотикам флорой и снизить колонизацию новых устойчивых микроорганизмов и тем самым улучшить прогноз больных при развитии ВАП [50].

По данным A.C. Kalil et al. (2016) при ингаляционном применении аминогликозидов (в частности, тобрамицина, 7 амикацина) эффективность

антибактериальной терапии у больных ВАП увеличивается [19].

А.Н. Кузовлев с соавт. (2017) проведя монцентрированное ретроспективное сравнительное исследование при клинической неэффективности стартового режима антибактериальной терапии, вызванной мультирезистентными возбудителями, отмечают, что присоединение ингаляционной терапии 300 мг тобрамицина 2 раза в сутки через VM-небулайзер к системной терапии приводит к увеличению частоты разрешения пневмонии (84% против 52% по сравнению с группой контроля), сокращению длительности ИВЛ на 3 суток, а также более частой эрадикации возбудителя (72% против 48%) [51].

М.А. Чукина (2019) в своих исследованиях доказывает, что при ингаляционном введении амикацина отмечается более выраженный клинический эффект: в виде снижения суммарного балла по шкале клинической оценки легочной инфекции (CPIS) в группе амикацина на 33% (8,37-5,63), по шкале АРАСНЕ - на 21,1% (-2,00 [-6,00; 0,50]); снижение числа колониеобразующих 113 единиц в среднем по возбудителям на 58,8%; снижение новых случаев антибиотикорезистентных штаммов ($n=2(10,5\%)$). При этом, концентрация CPeak амикацина в крови составила $0,82 \pm 0,14$ мкг/мл, а в трахеальной аспирате концентрация Са достигала 157 мкг/мл. [34].

В данном аспекте интересны исследования С.Л. Russell et al. (2016) которые провели систематический обзор эффективности аэрозольных антибиотиков при лечении ВАП и ВАТ трех баз данных на предмет рандомизированных контролируемых испытаний, изучающих использование небулайзерных антибиотиков при ВАТ и ВАП, в которых оценивали клиническое излечение (например, изменение в баллах клинической легочной инфекции) как оценка результата. Ни одно исследование не выявило неполноценности аэрозольных антибиотиков [52].

J. Dallas et al. (2011) из Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Barnes-Jewish Hospital, St. Louis (США) отмечают, что ВАТ встречается реже, чем ВАП, но с одинаковой частотой у пациентов терапевтического и хирургического профиля. ВАТ часто прогрессировал до ВАП, у пациентов с колонизацией мультирезистентной флорой, что следует учитывать при выборе антимикробной терапии [53].

D.E. Craven et al. (2009) считают, что мониторинг эндотрахеальных аспиратов является не только диагностическим аспектом развития ВАТ, но и методологией для начала ранней целенаправленной антибактериальной терапии и что таргетная антибиотикотерапия может стать новой парадигмой профилактики ВАП и улучшения результатов лечения пациентов [54].

S. Nseir et al. (2014) исследовали 122 пациента с ВАТ, из которых у 17 (13,9%) больных в последующем развилась ВАП. Наиболее распространенными микроорганизмами у пациентов с ВАТ были *Pseudomonas aeruginosa* (30%), *Staphylococcus aureus* (18%) и *Acinetobacter baumannii* (10%). Лечение антибиотиками получали 74 (60%) пациента, а 58 (47,5%) пациентов получали адекватное антимикробное лечение. Адекватное лечение антибиотиками было единственным фактором, независимо связанным со снижением риска перехода от ВАТ к ВАП (ОШ [95% ДИ] 0,12 [0,02–0,59], $p=0,009$). Количество пациентов с ВАТ, которых необходимо было лечить для предотвращения ВАП составил 5 и 34, соответственно [17, 55].

Такой же позиции придерживаются S.H. Hashemi et al. (2017), делая вывод, что ВАТ увеличивает скорость прогрессирования ВАП, потребность в трахеостомии и частоту летальных исходов в ОРИТ. Большинство бактериальных агентов ВАТ являются мультирезистентные возбудители. При этом, меры профилактики ВАП, в том числе использование комплекта ИВЛ и соответствующая эмпирическая антибактериальная терапия ВАТ, могут снизить заболеваемость ВАП [56].

Противоположного мнения придерживаются А.Е. Alves, J.M. Pereira (2018), которые считают, что назначение системной антибактериальной терапии не улучшает клинических последствий ВАТ, особенно в плане сокращения времени ИВЛ, госпитализации или смертности, несмотря на возможное снижение прогрессирования ВАП [57].

Так, например, Т.Б. Угарова (2005) при санации трахеобронхиального дерева использовала раствор нейтрального анолита 800 мг/л который применялся ежедневно 10-дневным курсом, чередуя его введение во время лечебной трахеобронхофиброскопии (ТБФС), и методом инъекционных инсуффляций. На основании морфологических исследований слизистой бронха после применения данного препарата, автор установил: уменьшение воспалительного процесса, характеризующееся умеренной лимфоидной инфильтрацией, упорядочением клеток слизистой оболочки, васкуляризацией и пролиферативно-репаративными процессами в слизистой бронхов [58].

С начала 2000 г. в Республике активно стал применяться отечественный антисептический препарат «ФарГАЛС», который по своим фармакологическим свойствам относится к антисептическим и ранозаживляющим средствам. В последующих исследованиях было так же доказано, что «ФарГАЛС» обладает широким спектром антимикробного действия [60-64].

Результаты клинических исследований показали, что «ФарГАЛС» может применяться в ка-

честве антимикробного агента наружно при лечении гнойно-некротических процессов, обладает выраженным антибактериальным и некротическим действием, ускоряет очищение гнойных ран и появление грануляционных тканей, уменьшает обсемененность тканей, обеспечивает более высокую скорость заживления, обладает выраженным местным противовоспалительным действием [65-70].

На сегодняшний день «ФарГАЛС» входит в протокол мероприятий при санации трахеобронхального дерева и как средство для профилактики развития ВАП в ГУ «РСНПМЦХ имени В. Вахидова» [60, 64, 68-70]. Однако, до настоящего времени не было проведено целенаправленных исследований по влиянию данного препарата при ВАТ.

Заключение. ВАТ является частой, клинически значимой внутрибольничной инфекцией в ОРИТ и связан с более длительной ИВЛ (более 48 часов) и затратами на здравоохранение, из-за увеличения продолжительности пребывания пациентов в отделении интенсивной терапии. При этом прогрессирование ВАТ в ВАП значительно увеличивается при неадекватно подобранной антибиотикотерапии и респираторной тактике.

Признается настоятельная необходимость в достижении консенсуса при диагностике и лечении ВАТ, что может значительно повлиять на исход для пациентов и снижения затрат на здравоохранение. Рекомендуются более раннее целенаправленное лечение антибиотиками, которое может улучшить результаты у пациентов, предотвратить ВАП и предоставить привлекательную модель для клинических исследований.

Остается дискуссионными вопросы проведения крупных рандомизированных исследований для выяснения влияния соответствующего лечения антибиотиками на продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии и продолжительность искусственной вентиляции легких у этих пациентов.

Другим актуальным направлением является выявление предикторов развития заболевания на ранних стадиях, тяжести течения, использование альтернативных антибактериальных средств, которые в клинической практике снизит заболеваемость и улучшит прогноз у данных пациентов.

На сегодняшний день, продолжается поиск новых биоинертных материалов, обладающих хорошей адгезивной способностью, формирующих репаративную и гемостатическую пленку поверх травмированной ткани слизистой органа и при этом обладающих низким потенциалом в отношении провоцирования местных воспалительных, раздражающих и аллергических реакций, то есть соответствующие основным требованиям по безопасности их применения.

Литература:

1. World Health Organization. Report on the Burden of Endemic Health Care-Associated Infection Worldwide Clean Care is Safer Care. , 2011. 40 с.
2. Baker D, Quinn B. Hospital Acquired Pneumonia Prevention Initiative-2: Incidence of nonventilator hospital-acquired pneumonia in the United States. *Am J Infect Control.* 2018 Jan;46(1):2-7. doi: 10.1016/j.ajic.2017.08.036.
3. Ji W, McKenna C, Ochoa A et al. CDC Prevention Epicenters Program. Development and Assessment of Objective Surveillance Definitions for Nonventilator Hospital-Acquired Pneumonia. *JAMA Netw Open.* 2019 Oct 2;2(10):e1913674. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.13674.
4. Klompas M. Complications of mechanical ventilation--the CDC's new surveillance paradigm. *N Engl J Med.* 2013 Apr 18;368(16):1472-5. doi: 10.1056/NEJMp1300633.
5. Koulenti D, Tsigou E, Rello J. Nosocomial pneumonia in 27 ICUs in Europe: perspectives from the EU-VAP/CAP study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017 Nov;36(11):1999-2006. doi: 10.1007/s10096-016-2703-z.
6. Lei, Y. Hudcova, J. Rashid, J. Sarwar, A. et al. Natural History, Outcomes and Antibiotic Treatment for Ventilator-Associated Tracheobronchitis in Critical Ill Patients. *Mod. Res. Inflamm.* 2016, 5, 1–11.
7. Martin-Loeches I, Rodriguez AH, Torres A. New guidelines for hospital-acquired pneumonia/ventilator-associated pneumonia: USA vs. Europe. *Curr Opin Crit Care.* 2018 Oct;24(5):347-352. doi: 10.1097/MCC.0000000000000535.
8. Rosenthal VD, Bat-Erdene I, Gupta D et al. International Nosocomial Infection Control Consortium. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 45 countries for 2012-2017: Device-associated module. *Am J Infect Control.* 2020 Apr;48(4):423-432. doi: 10.1016/j.ajic.2019.08.023.
9. Salluh JIF, Souza-Dantas VC, Martin-Loeches I et al. Ventilator-associated tracheobronchitis: an update. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2019 Oct-Dec;31(4):541-547. doi: 10.5935/0103-507X.20190079. Erratum in: *Rev Bras Ter Intensiva.* 2020 Mar;32(1):165.
10. Self WH, Courtney DM, McNaughton CD et al. High discordance of chest x-ray and computed tomography for detection of pulmonary opacities in ED patients: implications for diagnosing pneumonia. *Am J Emerg Med.* 2013 Feb;31(2):401-5. doi: 10.1016/j.ajem.2012.08.041.
11. Torres A, Niederman MS, Chastre J. et al. 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). *Eur Respir J.* 2017;50(3); pii: 1700582.
12. Vincent JL, Sakr Y, Singer M et al. EPIC III Investigators. Prevalence and Outcomes of Infection Among Patients in Intensive Care Units in 2017. *JAMA.* 2020 Apr 21;323(15):1478-1487. doi: 10.1001/jama.2020.2717.
13. De Pascale G, Ranzani OT, Nseir S et al. Intensive care unit patients with lower respiratory tract nosocomial infec-

- tions: the ENIRRs project. ERJ Open Res. 2017 Nov 17;3(4):00092-2017. doi: 10.1183/23120541.00092-2017.
14. Davis J. A Second Breadth: Hospital-Acquired Pneumonia in Pennsylvania, Nonventilated versus Ventilated Patients // Pennsylvania Patient Saf. Auth. 2018. T. 15. № 3. С. 1–12
15. Duszynska W, Rosenthal VD, Szczesny A et al. Device associated -health care associated infections monitoring, prevention and cost assessment at intensive care unit of University Hospital in Poland (2015-2017). BMC Infect Dis. 2020 Oct 16;20(1):761. doi: 10.1186/s12879-020-05482-w.
16. Spalding MC, Cripps MW, Minshall CT. Ventilator-Associated Pneumonia: New Definitions. Crit Care Clin. 2017 Apr;33(2):277-292. doi: 10.1016/j.ccc.2016.12.009.
17. Nseir S, Martin-Loeches I. Ventilator-associated tracheobronchitis: where are we now? Rev Bras Ter Intensiva. 2014 Jul-Sep;26(3):212-4. doi: 10.5935/0103-507x.20140033.
18. Гельфанд Б.Р. с соавт. Нозокомиальная пневмония у взрослых. Российские национальные рекомендации. Москва: ООО «Медицинское информационное агентство», 2016. 176 с.
19. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J. et al. 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. Clin Infect Dis. 2016 Sep 1;63(5):e61-e111. doi: 10.1093/cid/ciw353.
20. Российская ассоциация специалистов по хирургическим инфекциям и др. Программа SKAT (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. Российские клинические рекомендации. Москва: ООО «Типография ГАПТ», 2017. 1-132 с.
21. Wunderink RG. Ventilator-associated tracheobronchitis: public-reporting scam or important clinical infection? Chest. 2011 Mar;139(3):485-488. doi: 10.1378/chest.10-2641.
22. Craven DE, Hudcova J, Lei Y. Ventilator-associated tracheobronchitis: pre-emptive, appropriate antibiotic therapy recommended. Crit Care. 2014 Nov 19;18(6):627. doi: 10.1186/s13054-014-0627-5.
23. Wałaszek M, Różańska A, Wałaszek MZ, Wójkowska-Mach J; Polish Society of Hospital Infections Team. Epidemiology of Ventilator-Associated Pneumonia, microbiological diagnostics and the length of antimicrobial treatment in the Polish Intensive Care Units in the years 2013-2015. BMC Infect Dis. 2018 Jul 6;18(1):308. doi: 10.1186/s12879-018-3212-8.
24. Tomaszewski D, Rybicki Z, Duszyńska W. The Polish Prevalence of Infection in Intensive Care (PPIC): A one-day point prevalence multicenter study. Adv Clin Exp Med. 2019 Jul;28(7):907-912. doi: 10.17219/acem/94147.
25. Litwin A, Fedorowicz O, Duszynska W. Characteristics of Microbial Factors of Healthcare-Associated Infections Including Multidrug-Resistant Pathogens and Antibiotic Consumption at the University Intensive Care Unit in Poland in the Years 2011-2018. Int J Environ Res Public Health. 2020 Sep 23;17(19):6943. doi: 10.3390/ijerph17196943.
26. Stenlund M, Sjö Dahl R, Pia Yngman-Uhlin RN. Incidence and potential risk factors for hospital-acquired pneumonia in an emergency department of surgery. Int J Qual Health Care. 2017;29(2):290-294. doi: 10.1093/intqhc/mzx018.
27. Mitchell BG, Russo PL, Cheng AC. et al. Strategies to reduce non-ventilator-associated hospital-acquired pneumonia: A systematic review. Infect Dis Health. 2019 Nov;24(4):229-239. doi: 10.1016/j.idh.2019.06.002.
28. Karvouniaris M, Makris D, Manoulakas E et al. Ventilator-associated tracheobronchitis increases the length of intensive care unit stay. Infect Control Hosp Epidemiol. 2013;34(8):800-8. doi: 10.1086/671274.
29. Muszynski JA, Steward S, Brill R. It Is Time to Care About Ventilator-Associated Tracheobronchitis. Pediatr Crit Care Med. 2015;16(6):593-4. doi: 10.1097/PCC.0000000000000417.
30. Wheeler DS, Whitt JD, Lake M, Butcher J, Schulte M, Stalets E. A Case-Control Study on the Impact of Ventilator-Associated Tracheobronchitis in the PICU. Pediatr Crit Care Med. 2015 Jul;16(6):565-71. doi: 10.1097/PCC.0000000000000405.
31. Willson DF. Significance and Implication of the Ventilator-Associated Tracheobronchitis Diagnosis. Pediatr Crit Care Med. 2016 Jan;17(1):98. doi: 10.1097/PCC.0000000000000566.
32. Cantón-Bulnes ML, González-García MA, García-Sánchez M et al. A case-control study on the clinical impact of ventilator associated tracheobronchitis in adult patients who did not develop ventilator associated pneumonia. Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed). 2019 Jan;37(1):31-35. English, Spanish. doi: 10.1016/j.eimc.2017.12.005.
33. Nagasawa R, Hara Y, Miyazaki T. et al. An autopsy case of ventilator-associated tracheobronchitis caused by *Corynebacterium* species complicated with diffuse alveolar damage. Respir Med Case Rep. 2020 Aug 27;31:101208. doi: 10.1016/j.rmcr.2020.101208.
34. Чукина М.А. Предикторы риска развития и неблагоприятного исхода нозокомиальной пневмонии. Клиническая и микробиологическая эффективность амикацина при ингаляционном введении 14.03.06 – Фармакология, Клиническая фармакология. Автореферат канд. м. наук. Москва-2019 г. 24 с.
35. Екатеринбург В. А. Современные аспекты диагностики и лечения эрозивного трахеита. 14.01.03 - Болезни уха, горла и носа. Автореферат канд. м. наук. Москва-2013 г. 24 с.
36. Rello J, Lisboa T, Koulenti D. Respiratory infections in patients undergoing mechanical ventilation. Lancet Respir Med. 2014 Sep;2(9):764-74. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70171-7.
37. Zhuo H, Yang K, Lynch SV. et al. Increased mortality of ventilated patients with endotracheal *Pseudomonas aeruginosa* without clinical signs of infection. Crit Care Med. 2008 Sep;36(9):2495-503. doi: 10.1097/CCM.0b013e318183f3f8.
38. Thonar B, Yoder M, Cleaves C. Not your typical chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: Aspergillus tracheobronchitis in a nonclassical immunocompromised host. South Med J. 2010 Apr;103(4):361-5. doi: 10.1097/SMJ.0b013e3181d39008.
39. He H, Jiang S, Zhang L et al. Aspergillus tracheobronchitis in critically ill patients with chronic obstructive pulmonary diseases. Mycoses. 2014;57(8):473-82. doi: 10.1111/myc.12185.

40. Ahmed QA, Niederman MS. Respiratory infection in the chronically critically ill patient. Ventilator-associated pneumonia and tracheobronchitis. *Clin Chest Med.* 2001;22(1):71-85. doi: 10.1016/s0272-5231(05)70026-5.
41. Kahn JM, Werner RM, David G et al. Effectiveness of long-term acute care hospitalization in elderly patients with chronic critical illness. *Med Care.* 2013 Jan;51(1):4-10. doi: 10.1097/MLR.0b013e31826528a7.
42. Institute for Healthcare Improvement. Quality, cost and value [internet]. [Accessed 2019 Dez 11]. <http://www.ihp.org>
43. Metersky ML, Wang Y, Klompas M et al. Trend in Ventilator-Associated Pneumonia Rates Between 2005 and 2013. *JAMA.* 2016 Dec 13;316(22):2427-2429. doi: 10.1001/jama.2016.16226.
44. Walsh TS, Morris AC, Simpson AJ. Ventilator associated pneumonia: can we ensure that a quality indicator does not become a game of chance? *Br J Anaesth.* 2013 Sep;111(3):333-7.
45. Torres A, Niederman MS, Chastre J. et al. 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). *Eur Respir J.* 2017;50(3); pii: 1700582.
46. Rodríguez A, Póvoa P, Nseir S et al. Incidence and diagnosis of ventilator-associated tracheobronchitis in the intensive care unit: an international online survey. *Crit Care.* 2014 Feb 12;18(1):R32. doi: 10.1186/cc13725.
47. Nora D, Póvoa P. Antibiotic consumption and ventilator-associated pneumonia rates, some parallelism but some discrepancies. *Ann Transl Med.* 2017 Nov;5(22):450. doi: 10.21037/atm.2017.09.16.
48. Martin-Loeches I, Póvoa P, Rodríguez A et al. TAVeM study. Incidence and prognosis of ventilator-associated tracheobronchitis (TAVeM): a multicentre, prospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2015 Nov;3(11):859-68. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00326-4.
49. Abu-Salah T, Dhand R. Inhaled antibiotic therapy for ventilator-associated tracheobronchitis and ventilator-associated pneumonia: an update. *Adv Ther.* 2011 Sep;28(9):728-47. doi: 10.1007/s12325-011-0051-z.
50. Palmer LB, Smaldone GC. Reduction of bacterial resistance with inhaled antibiotics in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014 May 15;189(10):1225-33. doi: 10.1164/rccm.201312-2161OC.
51. Кузовлев А.Н. с соавт. Ингаляционные антибиотики в реаниматологии. Москва: Федеральное агентство научных организаций федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского, 2017. 1-29 с.
52. Russell CJ, Shiroishi MS, Siantz E. et al. The use of inhaled antibiotic therapy in the treatment of ventilator-associated pneumonia and tracheobronchitis: a systematic review. *BMC Pulm Med.* 2016 Mar 8;16:40. doi: 10.1186/s12890-016-0202-8.
53. Dallas J, Skrupky L, Abebe N. et al. Ventilator-associated tracheobronchitis in a mixed surgical and medical ICU population. *Chest.* 2011 Mar;139(3):513-518. doi: 10.1378/chest.10-1336.
54. Craven DE, Chroneou A, Zias N, Hjalmarson KI. Ventilator-associated tracheobronchitis: the impact of targeted antibiotic therapy on patient outcomes. *Chest.* 2009 Feb;135(2):521-528. doi: 10.1378/chest.08-1617.
55. Nseir S, Martin-Loeches I, Makris D et al. Impact of appropriate antimicrobial treatment on transition from ventilator-associated tracheobronchitis to ventilator-associated pneumonia. *Crit Care.* 2014 Jun 23;18(3):R129. doi: 10.1186/cc13940.
56. Hashemi SH, Hashemi N, Esna-Ashari F. et al. Clinical Features and Antimicrobial Resistance of Bacterial Agents of Ventilator-Associated Tracheobronchitis in Hamedan, Iran. *Oman Med J.* 2017 Sep;32(5):403-408. doi: 10.5001/omj.2017.76.
57. Alves AE, Pereira JM. Antibiotic therapy in ventilator-associated tracheobronchitis: a literature review. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2018 Mar;30(1):80-85. doi: 10.5935/0103-507x.20180014.
58. Угарова Т.Б. Бронхоскопия в диагностике и лечении эхинококкоза легких, осложненного прорывом в бронх. Автореф. дис. канд. мед. наук. Ташкент. 2006. - 22 с.
59. Баженов Л.Г., Ибадов Р.А., Алматов Б.И., Маматкулов И.Х., Шаниева З.А. Антимикробная активность препарата «ФарГАЛС» и возможности его использования для контроля нозокомиальных инфекций в хирургии. *Хирургия Узбекистана*, 2012 № 3(55) стр.20
60. Баженов Л.Г., Маматкулов И.Х., Алматов Б.И., Кан Н.Г., Жураев Р.Х. Вирулоцидная активность биотехнологического препарата «ФарГАЛС» в отношении вирусов гепатита В и С. *Бюллетень инновационных технологий. Медицинские науки.* Том 1 № 1, 2017, С.27-29
61. Баженов Л.Г., Мустанов А.Н., Ёкубжонов Ф.Т. с соавт. Антимикробная активность нового биотехнологического препарата ФарГАЛС и перспективы его клинического применения. *Пятая международная дистанционная научно-практическая конференция «Новые технологии в медицине – 2008»*, Санкт-Петербург. 2008; 3(1):.23-25
62. Шаниева З.А., Ибадов Р.А. Критерии выбора тактики антибиотикотерапии в профилактике вентилятор-ассоциированной пневмонии у кардиохирургических больных. *Кардиология Узбекистана* № 1-2 /2013 (38) стр.129-130
63. Тилавбердиев Ш.А. Антимикотическая активность препарата «Фаргалс» и опыт его клинического применения. *Проблемы медицинской микологии*, Санкт-Петербург, 2020, Т.22, №3, стр.135.
64. Тешаев О.Р., Холов Х.А., Жураев Ж.Н. Использование отечественного препарата «ФарГАЛС» у больных различной степени тяжести и локализации ожоговой болезни. *Электронный научный журнал «Биология и интегративная медицина»* №8 – август (36) 2019, стр.15-25
65. Отажонов Ж.Х. Оценка эффективности препарата ФарГАЛС при лечении гнойных ран на фоне сахарного диабета Автореф. дисс. док. филос. (PhD) по мед. наукам. Ташкент. 2012; 25с.

66. Акбаров А.Н. Клинико-микробиологическая оценка эффективности применения нового биотехнологического препарата «ФарГАЛС» у больных с полной адентией при протезировании пластиночными съёмными протезами. Вестник ТМА № 2, 2017, стр.58-60

67. Якубов Ф.Р. Медико-социальные аспекты и совершенствование хирургической тактики при эхинококкозе печени. Автореф. дисс. док. мед. наук. Ташкент. 2022; 68с.

68. Ibadov R.A., Arifjanov A.Sh., Shanieva Z.A., Strijkov N.A. Antibiotic prophylaxis of bronchopulmonary complicated infections IN thoracoabdominal surgery during prolonged artificial ventilation. XIII International Euroasian congress of surgery and gastroenterology, Baku/ 12-15 september, 2013, p.32

69. Ibadov R.A., Shanieva Z.A. et al. New anti-microbial treatment of purulent-inflammatory lung diseases in patients supported by long-term artificial ventilation of lungs. Biodefence NATO Science for Peace and Security Series A: Chemistry and Biology 2011.

70. Ibadov R.A., Shanieva Z.A. et al. Original antimicrobial treatment of purulent-inflammatory lung diseases in patients supported by long-term artificial ventilation of lungs. Journal microbiology research, 2014, 4(1).

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ ПРИ ВЕНТИЛЯТОР-АССОЦИИРОВАННОМ ТРАХЕОБРОНХИТЕ

Ибадов Р.А., Азизова Г.М., Ибрагимов С.Х.

Резюме. Осложнения, связанные с проведением искусственной вентиляции легких, представляют собой серьезную эпидемиологическую проблему у пациентов, госпитализированных и находящихся на лечении в отделениях интенсивной терапии. В статье приведен обзор литературы, посвященный лечебно-профилактическим аспектам вентилятор-ассоциированного трахеобронхита. Отмечается сохраняющаяся дискуссионность вопросов проведения крупных рандомизированных исследований по изучению влияния разработанных на сегодняшний день методов интенсивной терапии на продолжительность искусственной вентиляции легких и пребывания в отделениях реанимации. Другим актуальным направлением является разработка методов определения факторов риска заболевания и тяжести клинического течения на ранних стадиях заболевания, изучение особенностей снижения заболеваемости и улучшения прогноза у этих больных в медицинской практике с использованием альтернативных терапевтических средств.

Ключевые слова: искусственная вентиляция легких, вентилятор-ассоциированный трахеобронхит, критерии диагностики, клиническое течение, факторы риска, лечение, профилактика.