

Влияние мультизональной деконтаминации верхних дыхательных путей на частоту вентилятор-ассоциированной пневмонии: многоцентровое рандомизированное пилотное исследование

Impact of multizonal decontamination of upper respiratory tract on incidence of ventilator-associated pneumonia: multicenter randomized pilot study

К.С. Лапин^{1,2}, Е.В. Фот^{1,3,*}, В.В. Кузьков^{1,3,*}, М.Ю. Киров^{1,3}

K.S. Lapin^{1,2}, E.V. Fot^{1,3,*}, V.V. Kuzkov^{1,3,*}, M.Yu. Kirov^{1,3}

¹ ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, Архангельск, Россия

¹ Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

² ГБУЗ АО «Архангельская областная клиническая больница», Архангельск, Россия

² Arkhangelsk Regional Clinical Hospital, Arkhangelsk, Russia

³ ГБУЗ АО «Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Волосевич», Архангельск, Россия

³ City Clinical Hospital # 1 named E.E. Volosevich, Arkhangelsk, Russia

Реферат

Abstract

АКТУАЛЬНОСТЬ: Вентилятор-ассоциированная пневмония (ВАП) остается ведущей нозокомиальной инфекцией в отделении интенсивной терапии. ВАП увеличивает продолжительность госпитализации и длительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ), что ассоциируется с атрибутивной летальностью. **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ:** Целью многоцентрового пилотного исследования была оценка влияния мультизональной деконтаминации носоглотки, а также подсвязочного пространства на частоту и сроки развития ВАП, колонизацию ротоглотки и трахеи, а также клинические исходы. **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ:** В многоцентровое проспективное исследование включено 60 пациентов с ожидаемой потребностью в инвазивной ИВЛ более 48 ч. Все пациенты были рандомизированно распределены в группы контроля, местного антисептика (МА) и поливалентного бактериофага (БФ). Был реализован однотипный комплекс профилактических мероприятий. Вентилятор-ассоциированные инфекционные события (ВАИС), включая ВАП, регистрировались на основании клинических, лабораторных, микробиологических, и инструментальных исследований. Диагноз ВАП считался подтвержденным при оценке по шкале CPIS ≥ 6 баллов. **РЕЗУЛЬТАТЫ:** Общая частота развития ВАИС достоверно не отличалась между группами и составила в группах контроля, МА и БФ 15 (75%),

INTRODUCTION: Ventilator-associated pneumonia (VAP) is the one of nosocomial infections in intensive care units. VAP can result in prolonged duration of hospitalization and invasive mechanical ventilation (MV) that is associated with attributive mortality. **OBJECTIVE:** The aim of our pilot multicenter randomized study was to assess effect of the multizonal decontamination of upper airway including subglottic space on the VAP incidence and time of onset, as well as colonization upper airway and clinical outcomes. **MATERIALS AND METHODS:** Sixty patients requiring the prolonged MV were included in the prospective study. All participants were randomized into three groups: the control, the local antiseptic (LA) and the bacteriophage (BP). All patients were managed using similar VAP protective bundle. Infection-related ventilator-associated complications (IVAC) were registered based on clinical, laboratory, and instrumental examination. Diagnosis of VAP was confirmed if CPIS was ≥ 6 points. **RESULTS:** A total incidence of IVAC did not differ between groups: 15 (75%), 14 (70%), and 17 (85%) cases in the control, LA, and BP groups, respectively. The VAP incidence was lower in the LA and BP groups compared with the controls: 3 (15%) and 3 (15%) vs 10 (50%) cases ($\chi^2 = 8.35$; $p = 0.015$). The overall mortality was 30% and did not differ between the groups. Multi-selective decontamination resulted in a trend to increased ventilator-associated



14 (70%) и 17 (85%) случаев соответственно. Частота развития ВАП была достоверно ниже в группах МА и БФ по сравнению с контролем: по три случая в группах МА и БФ (по 15%) и 10 случаев (50%) в группе контроля ($\chi^2 = 8,35$; $p = 0,015$). Снижение абсолютного и относительного риска ВАП при назначении МА и БФ составило 35 и 70% соответственно. Общая летальность составила 30%, не отличаясь достоверно между группами. При развитии ВАП отмечена тенденция к повышению летальности в сравнении с неосложненной ИВЛ. Выявлена тенденция к повышению частоты вентилятор-ассоциированного трахеобронхита в группе БФ и бессимптомной колонизации в группах МА и БФ ($p = 0,07$). Не выявлено различий по продолжительности инвазивной ИВЛ и госпитализации в отделение интенсивной терапии и стационаре.

Выводы: Применение комбинированной мультизональной деконтаминации верхних дыхательных путей, включая подсвязочное пространство, с использованием октенидина и бактериофага позволяет снизить риск развития ВАП, но не изменяет частоту ВАИС. Деконтаминация может влиять на состояние микробиома дыхательных путей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: вентилятор-ассоциированное инфекционное событие, вентилятор-ассоциированная пневмония, вентилятор-ассоциированный трахеобронхит, колонизация, деконтаминация, октенидин, бактериофаг

* *Для корреспонденции:* Кузьков Всеволод Владимирович — д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, Архангельск, Россия; e-mail: v_kuzkov@mail.ru

✉ *Для цитирования:* Лапин К.С., Фот Е.В., Кузьков В.В., Киров М.Ю. Влияние мультизональной деконтаминации верхних дыхательных путей на частоту вентилятор-ассоциированной пневмонии: многоцентровое рандомизированное пилотное исследование. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2023;3:66–81. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2023-3-66-81>

✉ *Поступила:* 27.02.2023

✉ *Принята к печати:* 03.06.2023

✉ *Дата онлайн-публикации:* 28.07.2023

tracheobronchitis incidence in the BP group and to silent colonization in both LA and BP groups ($p = 0.07$). No differences in the duration of MV, ICU and hospital stay were observed.

CONCLUSIONS: The combined multizonal upper airway decontamination involving subglottic space is associated with a reduction of the VAP incidence but did not change the overall IVAC rate. Multizonal decontamination based on subglottic bacteriophage instillation might have a potential to influence the microbial heterogeneity of upper airways.

KEYWORDS: infection-related ventilator-associated event, ventilator-associated pneumonia, ventilator-associated tracheobronchitis, decontamination, colonization, octenidine, bacteriophage

* *For correspondence:* Vsevolod V. Kuzkov — Dr. Med. Sci., docent, professor of the Department of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, MD, PhD, Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia; e-mail: v_kuzkov@mail.ru

✉ *For citation:* Lapin K.S., Fot E.V., Kuzkov V.V., Kirov M.Yu. Impact of multizonal decontamination of upper respiratory tract on incidence of ventilator-associated pneumonia: multicenter randomized pilot study. Annals of Critical Care. 2023;3:66–81. <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2023-3-66-81>

✉ *Received:* 27.02.2023

✉ *Accepted:* 03.06.2023

✉ *Published online:* 28.07.2023

DOI: 10.21320/1818-474X-2023-3-66-81

Введение

Вентилятор-ассоциированная пневмония (ВАП) остается одной из наиболее значимых нозокомиальных инфекций в отделении интенсивной терапии (ОИТ) и может осложнять пролонгированную инвазивную

искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) более чем у 30% пациентов. Частота ВАП достигает 2–20 случаев на 1000 дней ИВЛ и за прошедшие с начала XXI в. 20 с лишним лет остается практически неизменной [1–4]. Более того, пандемия новой коронавирусной инфекции сопровождалась значимым ростом частоты ВАП —

до 50 (16–64) %, или до 18–45 случаев на 1000 дней ИВЛ [5, 6]. Развитие ВАП приводит к значимому увеличению продолжительности ИВЛ и длительности госпитализации в ОИТ и стационаре, дополнительной нагрузке на медицинский персонал, а также ассоциируется со значимой атрибутивной летальностью, составляющей 10–55 %, а в некоторых ОИТ достигающей 80 % [6–8].

В современных ОИТ для предотвращения ВАП широко внедрены и отработаны комплексы профилактических мероприятий (VAP bundle), включающие предотвращение аспирации содержимого желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (положение пациента, контроль седации, раннее удаление зондов), барьерные методы, препятствующие контаминации и колонизации дыхательных путей (эндотрахеальные [ЭТТ] и трахеостомические трубки с улучшенной формой манжеты, антимикробным покрытием, контролем давления в манжете). Высокоэффективны эвакуация содержимого из подсвязочного (надманжеточного) пространства, рациональная санация и удаление биопленок из ротовой полости и ЭТТ, а также, вероятно, селективная и неселективная деконтаминация носоглотки, ротоглотки и ЖКТ [9–13].

Вместе с тем единого подхода к профилактике ВАП и вентилятор-ассоциированных инфекционных событий (ВАИС), включающих также вентилятор-ассоциированный трахеобронхит (ВАТ) и бессимптомную колонизацию дыхательных путей, не существует. Несмотря на комплексную мультимодальную профилактику, частота развития ВАП все еще велика [1, 5, 6], что не оставляет сомнений в актуальности разработки и исследования новых методов вторичной профилактики.

Цель исследования — сравнительная оценка влияния мультizonальной неселективной и мультиселективной деконтаминации носо- и ротоглотки, а также надманжеточного (подсвязочного) пространства гортани на частоту, сроки развития и этиологию ВАП. Вторичные задачи объединили оценку влияния деконтаминации на прочие ВАИС, включая ВАТ и бессимптомную колонизацию трахеи, а также на клинические исходы, включая продолжительность ИВЛ и госпитализации, частоту развития поздней нозокомиальной пневмонии (не ранее чем через 48 ч после экстубации), органные функции и госпитальную летальность.

Материалы и методы

Исследование было одобрено Комитетом по этике ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» (г. Архангельск) МЗ РФ (протокол № 03/09–2019) и проводилось с вовлечением ОИТ трех многопрофильных стационаров Архангельской области: ГБУЗ АО «Архангельская областная клиническая

больница», г. Архангельск (ОИТ № 1 и № 2, ОИТ по ведению пациентов с нейрохирургическими заболеваниями), ГБУЗ АО «Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Волосевич», г. Архангельск (многопрофильное ОИТ, ОИТ регионального сосудистого центра); ГБУЗ АО «Северодвинская городская клиническая больница № 2 скорой медицинской помощи», г. Северодвинск (многопрофильное ОИТ) в период с февраля 2019 г. по октябрь 2022 г.

Критерии включения и рандомизации

В исследование было включено 60 пациентов, нуждающихся в продленной инвазивной ИВЛ через оротрахеальную интубационную трубку. Использованы следующие критерии включения: возраст старше 18 лет и предполагаемая продолжительность инвазивной ИВЛ более 48 ч. К критериям невключения отнесены признаки инфекции нижних дыхательных путей на момент интубации трахеи и перевода на ИВЛ или подозрения на таковые, развитие пневмонии в течение первых 48 ч после интубации, анамнестические данные о наличии побочных реакций на исследуемые препараты и подтвержденная беременность. Скринированные пациенты были в рандомизированном порядке (<https://app.studyrandomizer.com>) отнесены к одной из трех равных групп ($n = 20$) в зависимости от препарата, используемого для санации носо- и ротоглотки, а также надманжеточного пространства: контроль (0,9 % раствор натрия хлорида), локальный неселективный антисептик (октенидина дигидрохлорид, группа местного антисептика [МА]) и поливалентный бактериофаг (Секстафаг; группа бактериофага [БФ]).

Этапы исследования

При соответствии пациента критериям включения после получения коллегиального информированного согласия (исследователь не входил в состав консилиума) осуществлялась электронная рандомизация. Клинический, лабораторный, в том числе микробиологический, и инструментальный мониторинг осуществлялся в первые 24 ч инвазивной ИВЛ, далее через 48 и 120 ч, если ИВЛ продолжалась в течение первых 5 суток. При возникновении подозрения на развитие ВАИС лабораторный и инструментальный контроль осуществлялся незамедлительно. Мультizonальная деконтаминация или введение контрольного препарата продолжались в течение первых 5 суток ИВЛ или до достижения критериев прекращения исследования: развитие ВАП и прекращение инвазивной ИВЛ в период 48–120 ч. После прекращения мультizonальной деконтаминации проводилось наблюдение за пациентом в течение 28 суток госпитализации или до выписки пациента из стационара в зависимости от того, что происходило раньше.

Методика мультизональной деконтаминации

Все пациенты были первично интубированы или реинтубированы в течение первых суток ИВЛ с использованием эндотрахеальной трубки (ЭТТ) с выделенным каналом для санации надманжеточного (подсвязочного) пространства (Альфамедекс, Mederen, Израиль). Максимальная продолжительность деконтаминации составила 5 суток (120 ч) с момента интубации ЭТТ с каналом для подсвязочной санации. Длительность деконтаминации снижалась при более ранних случаях экстубации, развитии ВАП или летальном исходе. Мультизональная деконтаминация проводилась каждые 8 ч (± 1 ч) препаратами, разрешенными для локального орофарингеального применения. Применяли неселективный МА октенидина дигидрохлорид (Октенисепт, Schülke & Mayr GmbH, Германия) и поливалентный мультиселективный пиобактериофаг (Секстафаг®, АО «НПО «Микроген», Россия). Последний обладает активностью в отношении *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Proteus* spp., *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* и *E. coli*. В контрольной группе использовали 0,9% стерильный раствор натрия хлорида. Непосредственно перед введением препарата в рото-, носоглотку и надманжеточное пространство осуществлялась аспирация из трахеобронхиального дерева с использованием закрытой санационной системы (FoolProof, Mederen, Израиль), санация ротовой полости и носовых ходов, а также аспирация секрета из подсвязочного пространства при помощи выделенного канала ЭТТ (Альфамедекс, Mederen, Израиль). Незамедлительно после санации верхних дыхательных путей 12 мл препарата последовательно вводились в каждый из носовых ходов (по 1 мл), ротоглотку (5 мл) и подсвязочное пространство (5 мл) через канал ЭТТ для санации подсвязочного пространства (введение препарата осуществлялось при помощи шприца Льюэра объемом 20 мл). При необходимости последующая санация дыхательных путей выполнялась не ранее чем через 30 мин.

Регистрация вентилятор-ассоциированных инфекционных событий

К ВАИС в нашем исследовании относили ВАП, ВАТ и бессимптомную трахеобронхиальную колонизацию потенциальными возбудителями нозокомиальных респираторных инфекций.

Диагностика ВАП осуществлялась в соответствии с общепринятыми рекомендациями на основании динамической оценки по шкале легочной инфекции CPIS (Clinical Pulmonary Infection Score) [3, 14–16]. Оценивали рентгенологическую картину легких, артериальную оксигенацию ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), концентрацию лейкоцитов, температуру тела, характер бронхиального секрета и микробиологические данные. ВАП диагностировали при оценке по CPIS ≥ 6 баллов [3, 17]. Динамическая

оценка всех параметров проводилась через 48 и 120 ч или чаще при подозрении на ВАИС. Случаи ВАП, выявленные ранее 5-х суток (первые 120 ч) терапии, относили к ранним, все последующие (≥ 120 ч) — к поздним [3, 14–16]. При необходимости продолжения инвазивной ИВЛ более 5 суток после ее начала вопрос о проведении трахеостомии решался в индивидуальном порядке в соответствии с локальным протоколом.

Симптомами ВАТ считали изменение характера трахеальной секреции (гнойный характер мокроты и/или значимое увеличение ее объема) в сочетании с выделением возбудителя из аспириата трахеобронхиального дерева (титр колониеобразующих единиц (КОЕ) $\geq 10^5$) в отсутствие появления новых или прогрессирования ранее выявленных инфильтративных изменений на обзорной рентгенограмме [3, 18, 19]. Выявление в аспириате возбудителя в сочетании с отсутствием данных, прямо подтверждающих ВАТ или ВАП, расценивали как бессимптомную колонизацию трахеи.

Микробиологический мониторинг

Микробиологическое исследование мокроты и орофарингеального секрета выполняли через 24, 48 и 120 ч после начала ИВЛ, а также в период между 48 и 120 ч при подозрении на развитие ВАИС. Забор материала осуществлялся до проведения санации с помощью аспирационных катетеров и щеток соответственно. В эндотрахеальном аспириате диагностически значимым считали титр КОЕ $\geq 10^5$ [3, 14–16], тогда как титр возбудителя $\geq 10^3$ рассматривался как колонизация.

Общеклинический, лабораторный и инструментальный мониторинг

При включении в исследование всем пациентам выполняли обзорную рентгенографию органов грудной клетки, оценку по шкале SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), регистрацию параметров респираторной поддержки. Также оценивали концентрацию лейкоцитов, С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина и лактата в плазме крови, параметры газообмена (PaO_2 , PaCO_2) и кислотно-основного состояния. В динамике оценка повторялась через 48 и 120 ч или чаще при подозрении на ВАИС.

Стандартный комплекс профилактики ВАП

У всех пациентов реализовали комплекс вторичной профилактики ВАП, в частности: поднятие головного конца кровати на 35–40°, санацию надманжеточного пространства, дискретный контроль давления в манжете (каждые 8 ч) с поддержанием на значениях 30–40 см вод. ст., применение закрытых систем для санации, ежедневный контроль и уменьшение седации, протективная респираторная поддержка с дыхательным объемом

6–8 мл/кг предсказанной массы тела, максимально ранний перевод на вспомогательные режимы ИВЛ и активное прекращение ИВЛ, а также антикоагулянтная профилактика тромбоэмболических осложнений [3, 10, 15, 16].

Статистический анализ

Для статистического анализа использована программа SPSS ver. 17 (IBM, США). Данные представлены в непараметрическом виде как медиана (25-й и 75-й процентиля). Для общего межгруппового сравнения количественных переменных применяли критерий Краскела—Уоллиса, при выявлении достоверных различий попарные межгрупповые сравнения осуществляли с помощью U-теста Манна—Уитни. Межгрупповые

сравнения номинальных величин выполняли с применением критерия χ^2 Пирсона с поправкой на правдоподобие и V-критерием Крамера, при сравнении двух независимых групп — χ^2 Пирсона или точный тест Фишера при ожидаемом количестве случаев менее пяти. Внутригрупповые сравнения осуществляли с помощью теста Уилкоксона; для номинальных величин — теста Мак-Немара. При множественном анализе применялась поправка Бонферрони. Отличия считались достоверными с учетом поправки Бонферрони $p \leq 0,017$ при множественном межгрупповом и внутригрупповом анализе качественных и количественных переменных, в остальных случаях при значении $p \leq 0,05$. Для оценки прогностической значимости использовался ROC-анализ с оценкой площади под кривой (AUC), расчетом

Таблица 1. Ключевые характеристики пациентов и нозологическая структура

Table 1. Characteristics and structure of the patients studied

Показатель	Группа			p
	Контроль, n = 20	МА, n = 20	БФ, n = 20	
Возраст, лет	55 (47–66)	56 (47–65)	56 (47–69)	0,88
Пол, М/Ж; n (%)	13/7 (65/35)	13/7 (65/35)	11/9 (55/45)	0,75
ИМТ, кг/м ²	27 (24–29)	28 (24–29)	28 (25–29)	0,78
Исходная гипоксемия ¹ , n (%)	8 (40)	7 (35)	8 (40)	0,93
Частота исходной колонизации трахеи ² , n (%)	7 (35)	9 (45)	9 (45)	0,76
Полибактериальная колонизация, n (%)	3 (15)	3 (15)	1 (5)	0,67
CPIS при включении, баллы	0 (1–2)	2 (1–2)	1 (0–3)	0,8
SOFA при поступлении, баллы	6 (5–8)	6 (4–8)	6 (4–8)	0,81
Исходные случаи ОРДС, n (%)	0	1	1	0,55
Исходные случаи сепсиса, n (%)	2	3	3	0,7
Контузия легких, n (%)	2	1	1	0,6
Частота применения антибиотиков с первых суток ИВЛ, n (%)	17 (85)	16 (80)	19 (95)	0,36
Нозологическая структура (профиль)				
Хирургический, n (%)	4 (20%)	2 (10%)	4 (20%)	0,62
Травматологический, n (%)	2 (10%)	2 (10%)	0 (0%)	1,00
Нейрохирургический, n (%)	7 (35%)	6 (30%)	12 (60%)	0,46
Неврологический, n (%)	6 (30%)	8 (40%)	3 (15%)	0,46
Терапевтический, n (%)	1 (5%)	1 (5%)	1 (5%)	1,00
Инфекционный, n (%)	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	1,00

¹ Соотношение PaO₂/FiO₂ < 300 мм рт. ст. в первые сутки проведения инвазивной ИВЛ.

² В трахеальном секрете выделен возбудитель с титром КОЕ ≥ 10³.

CPIS — клиническая шкала легочной инфекции; SOFA — шкала динамической оценки органной недостаточности; БФ — группа поливалентного бактериофага; ИВЛ — искусственная вентиляция легких; ИМТ — индекс массы тела; контроль — группа контроля (0,9% раствор натрия хлорида); МА — группа местного антисептика (октенидина); ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром.

95%-го доверительного интервала (95% ДИ) и значения отсечения.

Для оценки влияния деконтаминации на частоту ВАП рассчитано значение относительного риска (ОР) с 95% ДИ, снижение абсолютного и относительного риска, а также число пациентов, которых необходимо включить для получения положительного эффекта (number needed to treat — NNT).

Результаты исследования

Исходные характеристики

В исследование включено 60 пациентов ОИТ (мужчины, $n = 37$, 62%). Основные характеристики пациентов, включая нозологическую структуру, представлены в табл. 1. Достоверных различий по демографическим

показателям, начальной тяжести состояния и нозологическому профилю выявлено не было.

Оценка по шкале CPIS, частота ВАП, ВАТ и исходы

Выявлены межгрупповые различия по шкале CPIS на 48 и 120 ч (критерий Краскела—Уоллиса; $p = 0,009$ и $0,005$ соответственно). Последующий анализ (U -тест Манна—Уитни с поправкой Бонферрони) показал достоверные различия между контрольной группой, группами МА и БФ на 48 и 120 ч. Количество баллов по шкале CPIS не отличалось между группами МА и БФ на 48 и 120 ч ($p = 0,03$; рис. 1). В контрольной группе количество баллов по шкале CPIS нарастало в сравнении с исходным значением на 48 и 120 ч ($p < 0,01$). При сравнении с исходным значением в группе МА количество баллов по CPIS повышалось на 48 ч ($p = 0,01$), не достигнув значимых отличий к 120 ч. В группе БФ наблюдали значимое повышение баллов по CPIS на 120 ч по сравнению с показателями на 48 ч

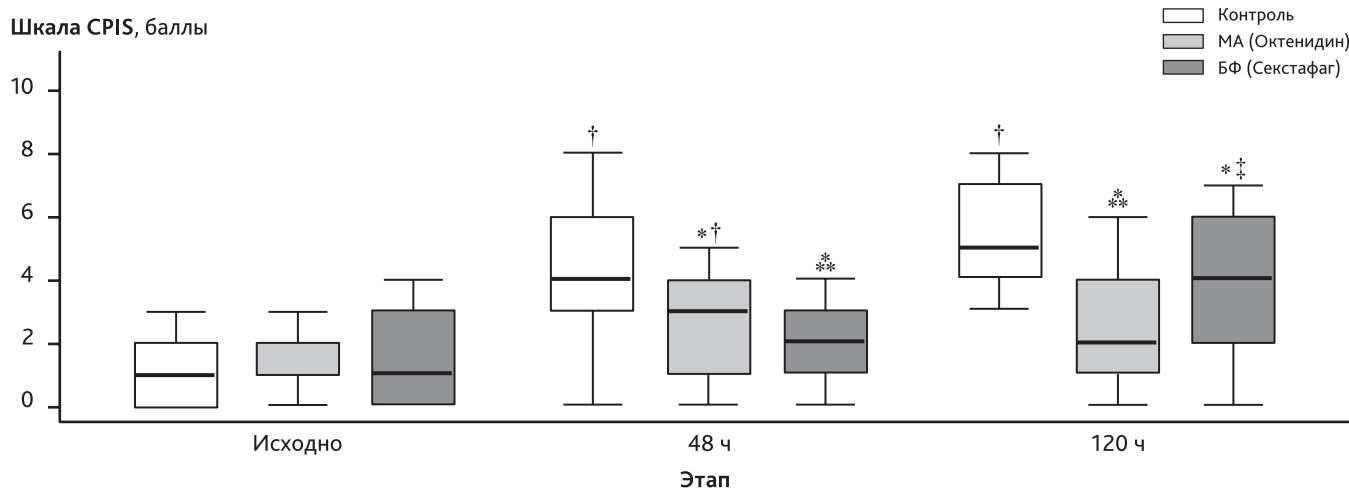


Рис. 1. Изменения оценки по шкале CPIS в группах исследования на вторые (48 ч) и пятые (120 ч) сутки

* $p < 0,05$ при сравнении с контрольной группой (критерий Краскела—Уоллиса).

** $p < 0,017$ при сравнении с контрольной группой групп МА и БФ (тест Манна—Уитни с поправкой Бонферрони).

† $p < 0,017$ при внутригрупповом сравнении с исходным значением (на 24 ч; тест Уилкоксона с поправкой Бонферрони).

‡ $p < 0,017$ при внутригрупповом сравнении со значением на 48 ч (тест Уилкоксона с поправкой Бонферрони).

CPIS — клиническая шкала легочной инфекции; БФ — группа поливалентного бактериофага (Секстафаг); контроль — группа контроля (0,9% NaCl); МА — группа местного антисептика (октенидина гидрохлорид).

Fig. 1. Changes in CPIS score in the study groups on the Days 2 (48 hrs) and 5 (120 hrs)

* $p < 0.05$ when detected with the control group (Kruskal—Wallis test).

** $p < 0.017$ when detected with MA and BP controls (Mann—Whitney test with Bonferroni correction).

† $p < 0.017$ at intragroup study at baseline (at 24 hrs; Wilcoxon test with Bonferroni correction).

‡ $p < 0.017$ intragroup with value at 48 hrs (Wilcoxon test with Bonferroni correction).

CPIS — Clinical Lung Infection Score; БФ — a group of polyvalent bacteriophage (Sextaphage); контроль — control group (0.9% NaCl); МА — local antiseptic group (octenidine hydrochloride).

($p = 0,014$), а также тенденцию к их повышению на 48 и 120 ч по сравнению с исходным количеством баллов ($p = 0,07$ и $0,02$ соответственно).

Ключевые характеристики обследованных больных, структура ВАИС и клинические исходы представлены в табл. 2 и на рис. 2.

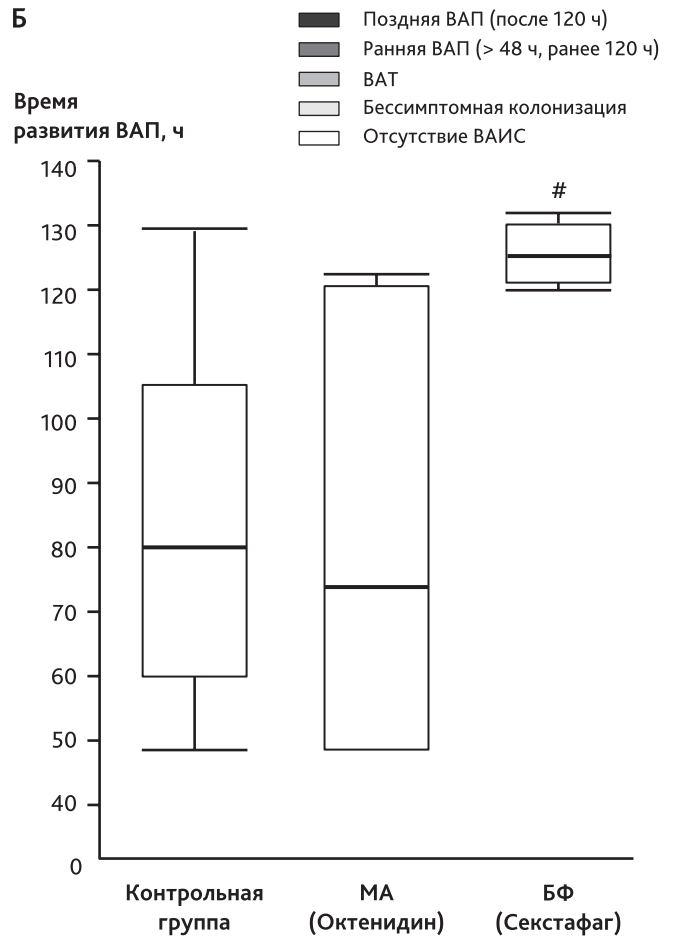
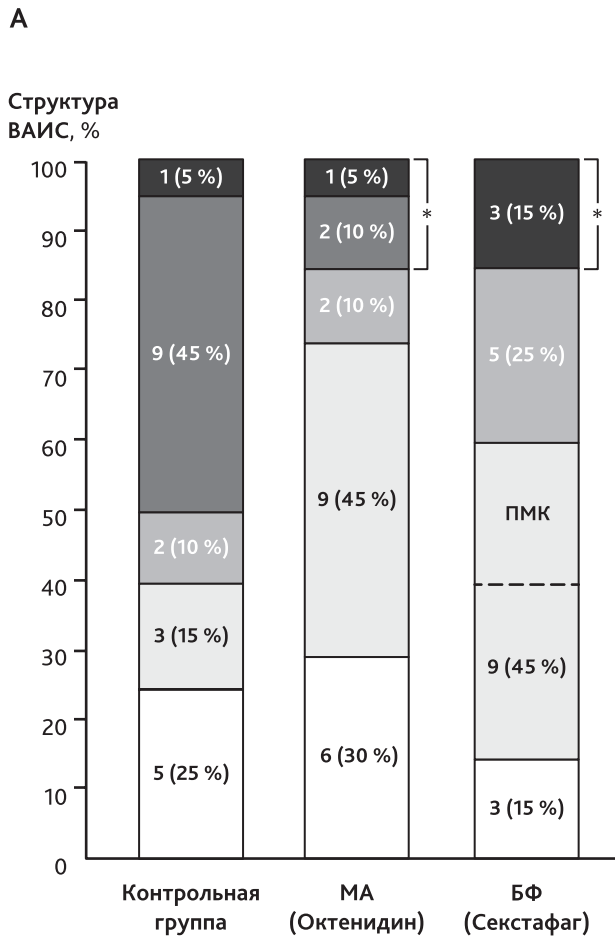


Рис. 2. Групповая структура вентилятор-ассоциированных инфекционных событий (А) и сроки развития вентилятор-ассоциированной пневмонии (Б)

Fig. 2. Structure of infectious ventilator-associated events (A) and ventilator-associated pneumonia onset timing in the study groups (Б)

* При межгрупповом сравнении частоты всех случаев ВАП (панель А): критерий Краскела—Уоллиса $\chi^2 8,35; p = 0,015$.

* Intergroup comparison of the frequency of all cases of VAP (panel A): Kruskal—Wallis test $\chi^2 8.35; p = 0.015$.

** Для групп октенидина и бактериофага χ^2 с поправкой на правдоподобие 5,8; $p = 0,016$; V-критерий Крамера = 0,37; $p = 0,15$; ОР = 0,3 (95% ДИ 0,10–0,93), снижение абсолютного риска — 35%, снижение относительного риска — 70%, NNT — 2,85).

** For octenidine and bacteriophage groups χ^2 adjusted for likelihood 5.8; $p = 0.016$; Cramer's V-test = 0.37; $p = 0.15$; RR = 0.3 (95% CI 0.10–0.93), absolute risk reduction 35%, relative risk reduction 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—Уоллиса).

An intergroup comparison of the duration of pneumonia development (panel Б) revealed a trend towards a later onset of VAP in the BF group ($p = 0.08$; Kruskal—Wallis test).

БФ — группа поливалентного бактериофага (Секстафаг); ВАИС — вентилятор-ассоциированные респираторные события; ВАП — вентилятор-ассоциированная пневмония; ВАТ — вентилятор-ассоциированный трахеобронхит; МА — группа местного антисептика (октенидин).

БФ — a group of polyvalent bacteriophage (Sextaphage), BF; ВАИС — ventilator-associated respiratory events, VAIS; ВАП — ventilator-associated pneumonia, VAP; ВАТ — ventilator-associated tracheobronchitis, VAT; МА — local antiseptic group (octenidine).

Таблица 2. Ключевые характеристики вентилятор-ассоциированных инфекционных событий и клинические исходы

Table 2. Ventilator-associated infectious events and clinical outcomes

Показатель	Группа			P
	Контроль, n = 20	МА, n = 20	БФ, n = 20	
Характеристики ВАИС				
ВАП, n (%)	10 (50)	3 (15)*	3 (15)*	0,015
ВАТ, n (%)	2 (10)	2 (10)	5 (25)	0,07
Бессимптомная колонизация ¹ , n (%)	3 (15)	9 (45)	9 (45)	0,07
Полимикробная бессимптомная колонизация ¹ , n (%)	0	0	4 (20)*	< 0,01 ⁶
Нозокомиальная пневмония (НП) ² , n (%)	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, сутки	—	18 (14–25)	15 (6–21)	1,0
Исходы				
Продолжительность ИВЛ, ч	114 (68–222)	167 (125–205)	140 (68–234)	0,62
Трахеостомия ³ , n (%)	7 (35)	10 (50)	8 (40)	0,62
Прекращение ИВЛ ранее пятых суток ⁴ , n (%)	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, сутки	28 (12–38)	27 (11–29)	17 (11–30)	0,35
Летальность ⁵ , n (%)	5 (25)	7 (35)	6 (30)	0,79
* $p < 0,05$ при межгрупповом сравнении (χ^2 Пирсона или точный тест Фишера).				
¹ Выделение в мокроте титра КОЕ $\geq 10^3$ при отсутствии данных, свидетельствующих о развитии ВАТ или ВАП.				
² Пневмония, развившаяся спустя 48 ч после прекращения ИВЛ.				
³ Трахеостомия выполнена при продолжительности ИВЛ более 121 ч.				
⁴ Прекращение ИВЛ по причине экстубации или летального исхода в период между 48 и 120 ч.				
⁵ Оценка производилась на 28-е сутки (в период госпитализации).				
⁶ При сравнении групп контроля, МА и БФ (точный тест Фишера 0,009).				
БФ — группа поливалентного бактериофага (Секстафаг); ВАИС — вентилятор-ассоциированное инфекционное событие (осложнение); ВАП — вентилятор-ассоциированная пневмония; ВАТ — вентилятор-ассоциированный трахеобронхит; ИВЛ — искусственная вентиляция легких; контроль — группа контроля (0,9% NaCl); МА — группа местного антисептика (октенидина гидрохлорид); ОИТ — отделение интенсивной терапии.				

Общая частота ВАП составила 27 % и, соответственно, была диагностирована у 16 из 60 пациентов, при этом ранняя пневмония выявлена чаще — в 11 (19 %) случаях, а поздняя — в 5 (8 %) случаях ($\chi^2 = 4,36$; $p = 0,037$). Диагноз ВАП был установлен у 10 (50 %) пациентов контрольной группы, что значимо превышало этот показатель в группах МА и БФ, где выявлено по три случая (15 %) в каждой из групп ($\chi^2 = 8,35$; $p = 0,015$; V-критерий Крамера = 0,37; $p = 0,015$) (рис. 2, А). Относительный риск ВАП в группах МА и БФ составил 0,3 (95% ДИ 0,13–0,70), снижение абсолютного риска — 35 %, снижение ОР — 70 %, NNT — 2,85. Мы не обнаружили достовер-

ных различий по частоте прочих ВАИС, включая ВАТ и колонизацию верхних дыхательных путей на момент прекращения деконтаминации. Вместе с тем наблюдалась тенденция к повышению частоты ВАТ в группе БФ и бессимптомной колонизации в группах МА и БФ ($p = 0,07$), а также повышение частоты полимикробной колонизации в группе БФ ($p < 0,01$) (см. рис. 2, А).

Ранняя пневмония (48–120 ч ИВЛ) чаще развивалась в контрольной группе (45 %), чем в группах МА (10 %), и БФ (0 %) (тест Фишера 0,0004, $p < 0,05$). Достоверных различий частоты случаев поздней ВАП при сравнении контрольной группы ($n = 1$; 5 %) с группами МА ($n = 1$;

5%) и БФ ($n = 3$, 15%) не обнаружено (см. рис. 2, А). Выявлена тенденция к более позднему началу ВАП в группе бактериофага ($p = 0,08$) (рис. 2, Б).

Суммарная частота развития всех ВАИС достоверно не отличалась между группами и составила 15 (75%), 14 (70%) и 17 (85%) случаев соответственно. У пациентов с ВАТ количество баллов по шкале CPIS было выше по сравнению с пациентами, не имевшими инфекционных осложнений через 5 суток ИВЛ: 4 (4–5) и 2 (1–4) балла соответственно ($p = 0,01$); при оценке по CPIS в предшествующие дни достоверных различий выявлено не было ($p = 0,48$ и $p = 0,25$).

При сравнении подгрупп пациентов с подтвержденной ВАП и пациентов с неосложненным течением ИВЛ не выявлено различий по продолжительности ИВЛ и длительности нахождения в стационаре, тогда как время нахождения в ОИТ было достоверно выше при подтвержденной ВАП: 13 (7–18) суток против 9 (5–14) суток соответственно ($p = 0,017$). Длительность нахождения в стационаре и ОИТ, а также продолжительность ИВЛ были сопоставимы в подгруппах пациентов с ВАТ и пациентов без ВАТ.

Этиология и микробиологическая структура ВАИС и нозокомиальной пневмонии

Абсолютное число случаев и относительный вклад возбудителей и колонизирующих микроорганизмов, ассоциированных с зарегистрированными случаями ВАИС, а также частота полимикробных инфекций (ПМИ) представлены на рис. 3. Среди возбудителей ВАП в целом 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 преобладающих возбудителей была схожей, а все случаи поздней ВАП были вызваны *K. pneumoniae* (5 изолятов; 31%) (рис. 3, 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. pneumoniae* (4 изолята, 45%), при этом выявлен один случай ПМИ (рис. 3, Б).

Бессимптомная колонизация трахеи была в целом зарегистрирована у 21 (35%) пациента и не показала достоверных межгрупповых различий, в том числе в отношении полибактериальной колонизации (см. рис. 2, А; рис. 3, В). Микробиологическая структура бессимптомной колонизации также значимо не отличалась между группами (см. рис. 3, В). С учетом полимикробных случаев колонизация трахеи была ассоциирована с выявлением главным образом *K. pneumoniae* (6 изолятов, 28%),

A. baumannii (6 изолятов, 28%) и *S. albicans* (5 изолятов, 24%). Полимикробная колонизация (4 изолята, 19%) была зарегистрирована исключительно в группе БФ в пределах первых 5 суток ИВЛ. Оценка по шкале CPIS не отличалась на всех временных интервалах у пациентов с бессимптомной колонизацией и у пациентов без таковой.

Начальная колонизация ротоглотки выявлена в 37 случаях (62%), включая 10 (50%), 12 (60%) и 15 (75%) случаев в контрольной группе, группах МА и БФ соответственно, не показав межгрупповых различий. В структуре микроорганизмов преобладали *S. aureus* (8 изолятов, 21%), *Str. viridans* (5 изолятов, 14%), *K. pneumoniae* (5 изолятов, 14%), *Str. pneumoniae* (5 изолятов, 14%), *S. albicans* (4 изолята, 10%) и прочие микроорганизмы (10 изолятов, 27%). Полимикробная начальная колонизация орофарингеальной зоны выявлена у 15 пациентов (40%).

Начальная колонизация трахеи (первые 24 ч ИВЛ) выявлена у 25 пациентов (42%): 7 (35%), 9 (45%) и 9 (45%) случаев в группе контроля, МА и БФ соответственно, и не отличалась между группами. Полимикробная начальная колонизация трахеи выявлена у 5 пациентов. В структуре начальной колонизации трахеи преобладали следующие микроорганизмы: *S. aureus* (7 изолятов, 28%), *Enterobacteriales* (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter spp.*) (12 изолятов, 48%), прочие микроорганизмы (6 изолятов, 24%).

При ROC-анализе не выявлено влияния начальной колонизации трахеи и ротоглотки на частоту развития бессимптомной колонизации трахеи, ранних и поздних случаев ВАТ и ВАП.

Совпадение микроорганизмов, колонизирующих ротоглотку и трахею и в последующем вызвавших ВАП и ВАТ, выявлено в одном случае (5%) в группе МА (ранняя ВАП, возбудитель *S. aureus*) и двух (10%) в группе БФ (поздняя ВАП и ранний ВАТ, возбудитель *K. pneumoniae* в обоих случаях, $p = 0,5$).

Случаи поздней нозокомиальной пневмонии ($n = 6$) были обусловлены *A. baumannii* (1 изолят, $\approx 17\%$), *E. coli* (1 изолят, $\approx 17\%$) и *K. pneumoniae* (1 изолят, 17%) в группе МА и *E. corrodens* (1 изолят, $\approx 17\%$), *K. pneumoniae* (1 изолят, $\approx 17\%$), *A. baumannii* (1 изолят, $\approx 17\%$) в группе БФ. В контрольной группе случаев поздней НП выявлено не было.

Исходы, маркеры воспаления и оксигенация

Усредненная летальность по всем группам составила 30%, а именно 5 (25%), 7 (35%) и 6 (30%) случаев летального исхода в контрольной группе, группах МА и БФ соответственно, не показав межгрупповых различий ($p = 0,79$). В подгруппе пациентов с зарегистрированной ВАП летальный исход наступил в 8 случаях (50%) — чаще, чем в случае с неосложненной ИВЛ ($n = 10$; 23%) (критерий Фишера 0,06; $p > 0,05$). Исходная оценка ор-

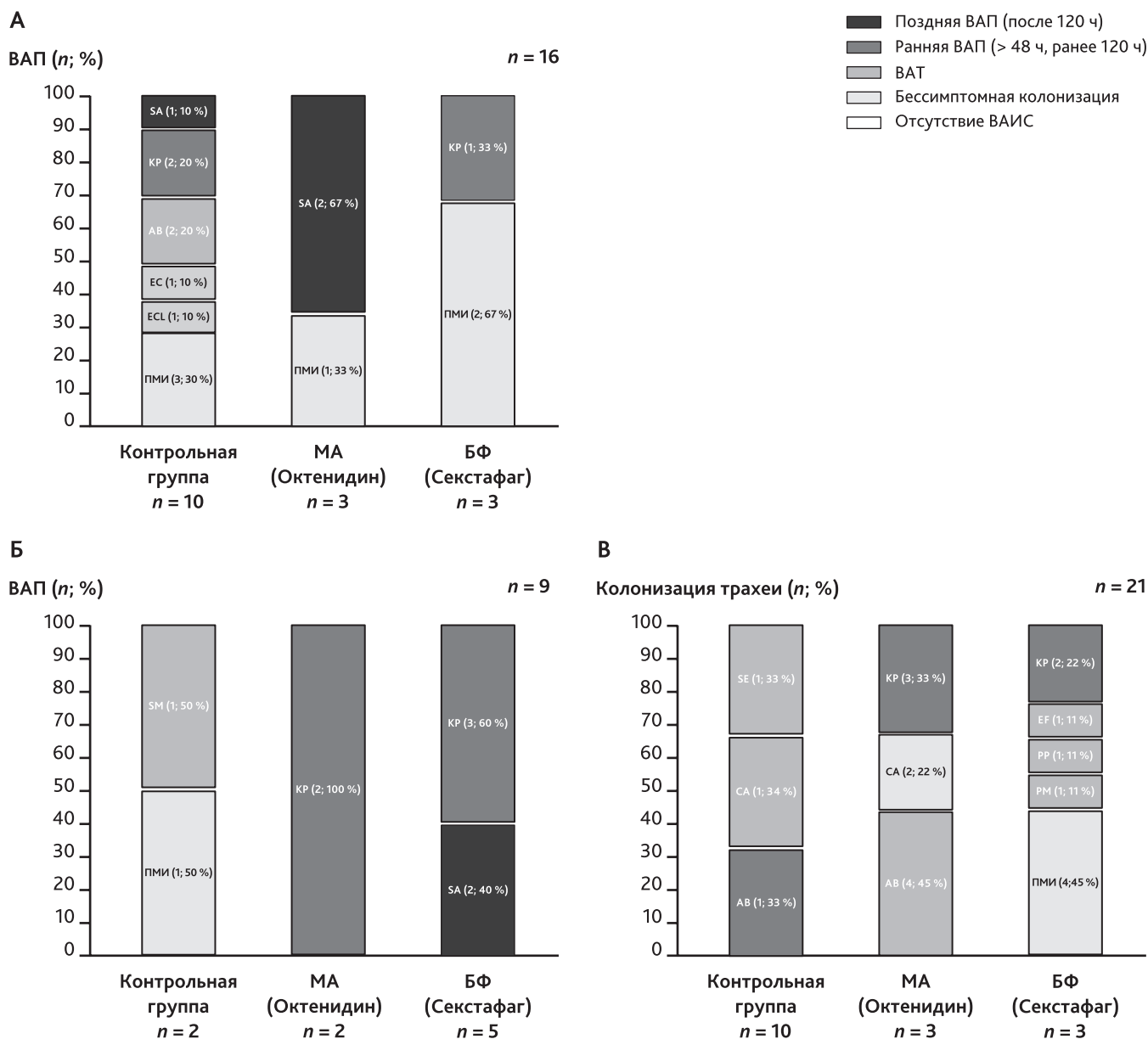


Рис. 3. Микробиологическая структура вентилятор-ассоциированной пневмонии [ВАП] (А), вентилятор-ассоциированного трахеобронхита [ВАТ] (Б) и бессимптомной колонизации трахеи (В) (представлено абсолютное число случаев и процентное отношение)

AB — *Acinetobacter baumannii*; CA — *Candida albicans*; EC — *Escherichia coli*; ECL — *Enterobacter cloacae*; EF — *Enterococcus faecium*; KP — *Klebsiella pneumoniae*; PA — *Pseudomonas aeruginosa*; PM — *Proteus mirabilis*; PP — *P. putida*; RT — *Raoultella terrigena*; SA — *Staphylococcus aureus*; SE — *Staphylococcus epidermidis*; SM — *Stenotrophomonas maltophilia*; SS — *Streptococcus saprophyticus*; SV — *Streptococcus viridans*; ПМИ — полимикробная инфекция. Случаи ПМИ для ВАП в контрольной группе: KP-AB-RT, KP-AB и KP-PA; в группе местного антисептика: KP-AB; в группе бактериофага: KP-AB и KP-PA. Для ВАТ в контрольной группе: SA-AB. Для колонизации в группе БФ: KP-SS, SE-CA, SE-SV и AB-CA.

Fig. 3. The microbiological structure of ventilator-associated pneumonia (A), ventilator-associated tracheobronchitis (B) and asymptomatic tracheal colonization (B) (absolute counts and percentage ratio are presented)

AB — *Acinetobacter baumannii*; CA — *Candida albicans*; EC — *Escherichia coli*; ECL — *Enterobacter cloacae*; EF — *Enterococcus faecium*; KP — *Klebsiella pneumoniae*; PA — *Pseudomonas aeruginosa*; PM — *Proteus mirabilis*; PP — *P. putida*; RT — *Raoultella terrigena*; SA — *Staphylococcus aureus*; SE — *Staphylococcus epidermidis*; SM — *Stenotrophomonas maltophilia*; SS — *Streptococcus saprophyticus*; SV — *Streptococcus viridans*; ПМИ — polymicrobial infection.

ганной дисфункции (SOFA) не показала достоверных меж- и внутригрупповых различий на всех этапах исследования. Не отмечено также достоверных межгрупповых различий по концентрации лейкоцитов, СРБ и прокальцитонина, а также при сравнении подгрупп с ВАП и неосложненной ИВЛ.

Ни на одном из этапов наблюдения не выявлено достоверных меж- и внутригрупповых различий по показателю PaO_2/FiO_2 . Соотношение PaO_2/FiO_2 на начало ИВЛ в подгруппе пациентов с последующим развитием ВАП было достоверно ниже, чем в подгруппе пациентов с неосложненной ИВЛ: 276 (230–369) и 350 (291–429) мм рт. ст. соответственно ($p = 0,01$). ROC-анализ выявил ассоциацию исходного значения PaO_2/FiO_2 с развитием случаев поздней ВАП с AUC 0,92 ($p < 0,01$; чувствительность 100% [95% ДИ 48–100%], специфичность 83% [95% ДИ 64–94%]). Значение отсечения для PaO_2/FiO_2 составило 275 мм рт. ст. Мы не выявили ассоциации начального значения PaO_2/FiO_2 с развитием ВАТ и колонизацией трахеи. Колонизация трахеи обнаружена у четырех пациентов (17%) с исходно зарегистрированной гипоксемией ($PaO_2/FiO_2 < 300$ мм рт. ст.) и у 17 пациентов (46%) без гипоксемии (χ^2 Пирсона 5,0, $p = 0,025$; V-критерий Крамера 0,3; $p = 0,02$).

Обсуждение результатов

Согласно определению центра по Контролю инфекционных заболеваний (CDC) ВАИС включают любые инфекционные процессы, развивающиеся во время проведения ИВЛ, включая ВАП, ВАТ и бессимптомную колонизацию [20, 21]. Частота ВАИС точно не определена и ассоциирована главным образом с доказанными случаями ВАП — одним из наиболее хорошо изученных инфекционных осложнений инвазивной ИВЛ [20, 21]. Вместе с тем широко реализованные на практике комплексы профилактических мероприятий не позволяют достичь «нулевого» уровня частоты ВАП [1–4].

Одними из наиболее высокоэффективных методов профилактики ВАП считаются деконтаминация верхних дыхательных путей и санация надманжеточного (подсвязочного) пространства. Будучи важной составляющей комплекса профилактики ВАП, деконтаминация снижает микробную нагрузку и может предупреждать накопление КОЕ условно-патогенной и патогенной микрофлоры ротовой полости и подсвязочного пространства до критического, «атакующего» значения [3, 13]. С целью деконтаминации применяют различные антимикробные препараты, включая МА неизбирательного действия и селективные неабсорбируемые в ЖКТ антибиотики [13, 22]. Для неселективной деконтаминации (нДК) ротовой полости исторически применялся широкий спектр МА, например препараты йода, окислители и прочие средства, но наиболее широко — хлоргекси-

дин, включенный в ряд клинических рекомендаций [13, 23, 24]. Вместе с тем безопасность и эффективность этого препарата не раз подвергались сомнениям [10, 25–30]. Селективная деконтаминация (сДК) ротоглотки также может эффективно предупреждать ВАП, но, в отличие от сДК кишечника, не оказывает влияния на летальность [31–33]. В то же время применение антибиотиков ассоциируется с риском суперселекции и развитием устойчивости вирулентных микроорганизмов, в связи с чем сДК рекомендована лишь в стационарах с низкой распространенностью резистентных возбудителей [32, 33].

Санация надманжеточного (подсвязочного) пространства может эффективно снижать частоту развития ВАП, но не оказывает подтвержденного влияния на летальность [34]. Последний факт вполне логично соотносится с неопределенностью атрибутивного влияния ВАП как таковой на риск смертельного исхода [3, 8]. Таким образом, нам представлялось целесообразным изучение сочетания топической деконтаминации, не ограниченной лишь носо- и ротоглоткой, и вовлекающей подсвязочное пространство в условиях одновременной санации последнего. Нами не было обнаружено опубликованных исследований, посвященных целенаправленной нДК или сДК подсвязочного пространства для профилактики ВАП. Гипотеза нашего исследования состояла в том, что подобный «анатомически расширенный» подход к деконтаминации может быть ассоциирован с эрадикацией потенциальных возбудителей ВАИС не только в пределах собственно ротовой полости, но и непосредственно в надманжеточной зоне. В последнем случае также могла иметь значение не только деконтаминация подсвязочного пространства как таковая, но и регулярное механическое удаление («вымывание») секрета. Эти мероприятия в комплексе могут обеспечивать формирование стойкого постбиотического эффекта, препятствующего накоплению катаральных колоний, микроаспирации и формированию биопленок патогенных микроорганизмов в надманжеточном пространстве.

В этих целях нами в сравнительном многоцентровом проспективном исследовании были применены два ранее широко не использовавшихся для профилактики ВАП перспективных препарата. С целью нДК применяли МА октенидин, а мультиселективная деконтаминация осуществлялась с помощью поливалентного пиобактериофага, воздействующего на ряд типичных патогенных микроорганизмов, ассоциированных с ВАИС. Более ранние исследования показали высокую эффективность октенидина в подавлении роста патогенов, не уступающую, а иногда и превосходящую эффективность прочих МА, включая хлоргексидин, и даже некоторых селективных антибактериальных препаратов (мупирицин). Примечательно, что серьезных побочных эффектов при использовании октенидина зарегистрировано не было [35–38]. Одновременно ряд исследований свидетельствует о возможности развития устойчивости

микроорганизмов к октенидину, но без перекрестной резистентности к антибактериальным препаратам резерва, например, колистину [35].

В последнее время также прослеживается нарастание интереса к применению БФ как для профилактики, так и для лечения бактериальных инфекций, в том числе верхних дыхательных путей [39–41]. БФ могут быть эффективны в том числе против резистентных возбудителей [40–42], ассоциированных с ВАИС, и могут применяться в виде смеси («коктейля»), реализуя ряд преимуществ, включая их безопасность, селективность и невысокую стоимость [39–44]. С другой стороны, признаются весьма значимыми риски, связанные с нестабильным составом БФ, развитием устойчивости к ним и потенциальным влиянием БФ на микробиом [39, 45, 46], что определяет необходимость динамической оценки чувствительности и даже персонализированного усиления функции БФ (пассирование на культуре актуального возбудителя) перед их назначением [39, 41, 47]. Выполненное нами предварительное тестирование чувствительности к примененному препарату смеси БФ *in vitro* показало широкую межвидовую вариабельность их эффектов (54–94%) для разных возбудителей. Так, при максимальной эффективности БФ против *E. coli* (94%) чувствительность к ним *K. pneumoniae* оказалась относительно невысокой (54%). Важно также отметить, что поливалентный БФ не оказывает воздействия на одного из наиболее частых возбудителей ВАП — *A. baumannii*.

В нашем исследовании общая частота развития ВАП и ВАТ составила 27% (16 случаев) и 17% (10 случаев) соответственно, что в целом не отличается от средней частоты ВАП в других работах. Показано, что ВАП диагностируется приблизительно у 30% пациентов, нуждающихся в продленной инвазивной ИВЛ, тогда как ВАТ — более чем у 10% пациентов [2, 3, 48]. В нашей работе бессимптомная колонизация трахеи к моменту завершения деконтаминации была выявлена у 35% пациентов (21 эпизод), и имела тенденцию к большей встречаемости в группах МА и БФ по сравнению с группой контроля ($p = 0,07$), что может указывать на возможность конкурентных процессов развития микрофлоры на фоне подавления потенциально патогенных микроорганизмов со снижением риска ВАП, в контексте суперселекции определенных микроорганизмов [35, 39].

Проведение мультизональной нДК октенидином и сДК БФ в нашем исследовании ассоциировалось с достоверным, практически трехкратным, снижением частоты ВАП, главным образом за счет ранних случаев. Согласно результатам нашего исследования ВАП регистрировалась достоверно чаще в течение первых 5 суток ИВЛ (ранняя ВАП). Большая часть случаев ранней ВАП была зарегистрирована в группе контроля, тогда как поздняя ВАП чаще диагностировалась в группе БФ. При этом срок между началом ИВЛ и регистрацией ВАП имел тенденцию к увеличению в группе БФ (125 ч) в сравнении с группами контроля и МА, что может быть

связано с развитием динамической устойчивости к БФ и суперселекцией флоры. Таким образом, применение БФ в нашем исследовании снижало общую частоту ВАП и эффективно предупреждало развитие ранних форм заболевания (ранее 120 ч), что потенциально может вести к уменьшению продолжительности инвазивной ИВЛ [20, 21]. Несмотря на явное снижение общего числа случаев, частота развития поздней ВАП в группах МА и БФ оставалась достаточно высокой (25%), что связано с большей вероятностью колонизации нижних дыхательных путей полирезистентной флорой на фоне продленной ИВЛ, влиянием антимикробной терапии, назначенной по внелегочным показаниям на момент поступления, ограниченной эффективностью эмпирической антибиотикотерапии поздней ВАП, и неблагоприятным исходом в сравнении со случаями ранней ВАП [3, 14–16, 23–25].

Среди прочих возбудителей ВАП и ВАТ *K. pneumoniae* занимала лидирующую позицию — суммарная частота выделения этого возбудителя в виде моноизолята или в ассоциации с другими микроорганизмами составила 56 и 50% случаев соответственно. Следует отметить, что при предварительном тестировании препарат БФ показал относительно невысокую активность *in vitro* в отношении *K. pneumoniae* и не обладал компонентом, активным против *A. baumannii*. Вместе с тем в нашем исследовании проведение мультизональной сДК с использованием БФ не сопровождалось достоверной суперселекцией *A. baumannii* и увеличением частоты выявления этого микроорганизма.

Структура основных возбудителей ранней и поздней ВАП, ВАТ, а также микрофлоры орофарингеальной зоны в нашем исследовании не отличается от представленной в ряде отечественных и зарубежных исследований, при этом основными возбудителями ВАП были представители порядка *Enterobacterales*, *A. baumannii* и *S. aureus* [3, 49]; ВАТ — грамтрицательные микроорганизмы, включая *K. pneumoniae* [18, 48]. Колонизация ротоглотки, как правило, представлена *K. pneumoniae* (13–18%), *Citrobacter spp.* (23%), *P. aeruginosa* (11–32%) и *S. aureus* (15–78%) [50].

Выявленная в первые 24 ч инвазивной ИВЛ бессимптомная колонизация трахеи признавалась исходной и ассоциировалась с последующим развитием ВАП или ВАТ примерно в трети случаев. Лишь в одном случае колонизация (*K. pneumoniae*) сопровождалась последующими ВАТ и поздней ВАП. Поздняя, выявленная через 48 ч колонизация считалась внутрибольничной и ассоциировалась с развитием трех случаев ВАТ и одного случая ВАП. Влияние колонизации на развитие инфекционных осложнений согласуется с теорией стадийного катарального развития ВАП, выражающегося в последовательности: бессимптомная колонизация — ВАТ и/или ВАП, что отражено в литературе [48]. Мы обнаружили, что у пациентов группы БФ с развившейся бессимптомной колонизацией трахеи было наиболее широкое разнообразие микрофлоры трахеи — 9 возбудителей (13 штаммов). В то же время количество возбудителей,

выделенных из трахеи с титром менее 10^5 КОЕ, не отличалось между группами БФ и МА: 47 % (7 штаммов) и 55 % (6 штаммов) соответственно. Таким образом, применение нДК МА в нашем исследовании было эффективно в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных микроорганизмов, но при этом могло также привести к суперселекции в пользу *K. pneumoniae* и *A. baumannii*, с развитием возможной динамической устойчивости к МА. В недавнем исследовании другие авторы также показали возможность возникновения умеренной устойчивости некоторых штаммов *K. pneumoniae* к октенидину [35].

По сравнению с неосложненным течением ИВЛ длительность нахождения в ОИТ пациентов с ВАП была выше в среднем на 5 суток. Мы не выявили ассоциации между развитием ВАП и длительностью инвазивной ИВЛ, а также продолжительностью нахождения в стационаре. Однако литературные данные свидетельствуют о влиянии инфекционных осложнений инвазивной ИВЛ на общую продолжительность госпитализации в стационаре и ОИТ, а также на длительность ИВЛ [2, 3, 5]. Подобное расхождение может быть связано с особенностями нашей группы пациентов, включая тяжесть их состояния, относительно высокую летальность, преобладание пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой, а также относительно малый размер выборки.

Несмотря на отсутствие межгрупповых различий по летальности, в общей подгруппе пациентов с установленным диагнозом ВАП частота летальных исходов имела тенденцию к повышению — 50 и 23 % соответственно ($p = 0,06$), при этом расчетная атрибутивная летальность ВАП могла составить 27 %. Вместе с тем согласно литературным данным влияние ВАП на частоту неблагоприятного исхода неоднозначно: так, атрибутивная летальность варьирует от нуля до 50 % [3, 5].

Обнаруженная в нашем исследовании взаимосвязь между начальным соотношением $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ мм рт. ст. и развитием в последующем поздней ВАП может быть объяснена микробной инвазией патогенных микроорганизмов, в частности представителей порядка *Enterobacterales* в исходно поврежденную и/или ателектазированную легочную ткань при проведении инвазивной ИВЛ [51–54]. Известно, что острый респираторный дистресс-синдром также соотносится с тяжестью общего состояния и является независимым фактором риска ВАП и прочих нозокомиальных инфекций, вызванных резистентными возбудителями.

Ограничения исследования

Выполненное нами исследование является пилотным, вовлекая относительно небольшое количество пациентов в трех клинических центрах одного региона. У 40 % пациентов продолжительность ИВЛ составила менее 120 ч. На развитие ВАИС могли также оказать влияние стартовая антибиотикотерапия или профилактика

по поводу основного заболевания, антацидная профилактика язв, а также соблюдение протективных подходов к инвазивной ИВЛ, предотвращающих развитие острого респираторного дистресс-синдрома, являющегося независимым фактором риска развития ВАП [55, 56].

Использованный нами для мультизональной мультиселективной деконтаминации препарат БФ не перекрывал ряд типичных возбудителей, ассоциирующихся с ВАИС, включая *A. baumannii* и ряд представителей порядка *Enterobacterales*, а в претесте *in vitro* показал относительно невысокую активность против *K. pneumoniae*.

Своевременное и точное выявление ВАИС остается непростой клинической задачей. Унитарным инструментом выявления ВАП согласно текущим зарубежным и отечественным рекомендациям является шкала CPIS, характеризующаяся умеренной чувствительностью и специфичностью, но вместе с тем превосходящая по диагностической ценности прочие признаки и группы признаков, включая маркеры воспаления [3, 14–16]. В связи с этим и прочими ограничениями идентификация ВАТ и прочих ВАИС может быть затруднена из-за отсутствия четких диагностических критериев [3, 18, 45]. На точность верификации основных и вторичных исходов могли оказать влияние диагностические методы (эндотрахеальный аспират, прикроватная рентгенография органов грудной клетки), а также ограничения роста микроорганизма на средах на фоне исходной антимикробной терапии по внелегочным показаниям.

Заключение

Как неселективная, так и мультиселективная мультизональная деконтаминация верхних дыхательных путей, включающая подсвязочное пространство гортани, с помощью МА и смеси бактериофагов направленного действия может сопровождаться значимым снижением частоты развития ранних форм ВАП. Одним из возможных методов преодоления потенциальной резистентности может быть чередующееся применение бактериофага и МА. Деконтаминация может оказывать модулирующее влияние на состав микроорганизмов, бессимптомно колонизирующих верхние дыхательные пути, включая ротоглотку и трахею, при этом механизмы и последствия этого процесса требуют дальнейших исследований.

Для принятия окончательного решения о возможности внедрения мультизональной деконтаминации в протокол профилактики инфекционных осложнений ИВЛ необходимо проведение дальнейших крупных исследований, учитывающих не только факторы риска развития ВАП и ВАТ, но и динамические изменения микробиома легких во время инвазивной ИВЛ.

Благодарности

Авторы статьи выражают благодарность сотрудникам ГБУЗ АО «Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Волосевич» И.С. Никулинскому, В.Ю. Чернышеву и М.В. Виноградову, а также сотрудникам ГБУЗ АО «Архангельская областная клиническая больница» Е.А. Малышкину, Д.Ю. Пуху и А.Д. Павленко за помощь в проведении исследования.

Acknowledgements

The authors highly appreciate the invaluable assistance of the staff members at “E.E. Volosevich municipal clinical hospital *1” and “Arkhangelsk regional clinical hospital” Special gratitude is expressed to Drs. I.S. Nikulinskyi, V.Y. Chernyshev, M.V. Vinogradov, E.A. Malyshekin, D.Y. Pukh, A.D. Pavlenko.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Все авторы в равной степени участвовали в разработке концепции статьи, получении

ORCID авторов:

Лапин К.С. — 0000-0003-2282-1419

Фот Е.В. — 0000-0003-0052-8086

и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи.

Author contribution. All authors according to the ICMJE criteria participated in the development of the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

Этическое утверждение. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» МЗ РФ (протокол № 03/09-2019).

Ethics approval. This study was approved by the local Ethical Committee of Northern State Medical University (reference number: 03/09-2019).

Информация о финансировании. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Декларация о наличии данных. Данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить по запросу у корреспондирующего автора.

Data Availability Statement. Data confirming the conclusions of this study can be obtained upon request from the corresponding author.

Кузьков В.В. — 0000-0002-8191-1185

Киров М.Ю. — 0000-0002-4375-3374

Литература/References

- [1] Alecrim R.X., Taminato M., Belasco A., et al. Strategies for preventing ventilator-associated pneumonia: an integrative review. *Rev Bras Enferm.* 2019; 72(2): 521–30. DOI: 10.1590/0034-7167-2018-0473
- [2] Bonell A., Azarrafy R., Thi V., et al. A Systematic review and meta-analysis of ventilator-associated pneumonia in adults in Asia: an analysis of national income level on incidence and etiology. *Clin Infect Dis.* 2019; 68(3): 511–8. DOI: 10.1093/cid/ciy543
- [3] Нозокомиальная пневмония у взрослых: Российские национальные рекомендации / Под ред. Б.Р. Гельфанда. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ООО «МИА», 2016. [Nosocomial pneumonia in adults: Russian national guidelines. [Nozokomial'naya pnevmoniya u vzroslykh: Rossiyskie natsional'nye rekomendatsii]. Ed. B.R. Gel'fand. 2nd ed. Moscow: ООО «МИА», 2016. (In Russ)]
- [4] Klompas M. Prevention of intensive care unit-acquired pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med.* 2019; 40(4): 548–57. DOI: 10.1055/s-0039-1695783
- [5] Fumagalli J., Panigada M., Klompas M. Ventilator-associated pneumonia among SARS-CoV-2 acute respiratory distress syndrome patients. *Curr Opin Crit Care.* 2022; 28(1): 74–82. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000908
- [6] Pickens C.O., Gao C.A., Cuttica M.J., et al. Bacterial superinfection pneumonia in patients mechanically ventilated for COVID-19 pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021; 204 (8): 921–32. DOI: 10.1164/rccm.202106-1354OC
- [7] Kollef M.H., Hamilton C.W., Ernst F.R. Economic impact of ventilator-associated pneumonia in a large, matched cohort. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012; 33: 250–6. DOI: 10.1086/664049
- [8] Melsen W.G., Rovers M.M., Groenwold R.H., et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies. *Lancet Infect Dis.* 2013; 13 (8): 665–71. DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70081-1
- [9] Pozuelo-Carrascosa D.P., Isabel A., Cuenca C., et al. Body position for preventing ventilator associated pneumonia for critically ill patients: a systematic review and network meta-analysis. *J Intensive Care.* 2022; 10(9): 1–14. DOI: 10.1186/s40560-022-00600-z

- [10] *Klompas M., Branson R., Cawcutt K., et al.* Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia, ventilator-associated events, and nonventilator hospital-acquired pneumonia in acute-care hospitals: 2022 Update. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2022; 43 (6): 687–713. DOI: 10.1017/ice.2022.88
- [11] *Damas P., Legrain C., Lambermont B., et al.* Prevention of ventilator associated pneumonia by noble metal coating of endotracheal tubes: a multicenter, randomized, double blind study. *Ann Intensive Care* 2022; 12(1): 1–10. DOI: 10.1186/s13613-021-00961-y
- [12] *Dexter A.M., Scott J.B.* Airway management and ventilator associated events. *Respir Care.* 2019; 64(8): 986–93. DOI: 10.4187/respcare.07107
- [13] *Zhao T., Wu X., Zhang Q., et al.* Oral hygiene care for critically ill patients to prevent ventilator-associated pneumonia (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2020; 12(12): CD008367. DOI: 10.1002/14651858.CD008367.pub4
- [14] *Shi Y., Huang Y., Zhang T.T., et al.* Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in adults (2018 edition). *J Thorac Dis.* 2019; 11(6): 2581–616. DOI: 10.21037/jtd.2019.06.09
- [15] *Metersky M.L., Klompas M., 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; 63(5): 61–111. DOI: 10.1093/cid/ciw353
- [16] *Torres A., Niederman M.S., Chastre J., et al.* International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J.* 2017; 50(3): 1700582. DOI: 10.1183/13993003.00582-2017
- [17] *Zilberberg M.D., Shorr A.F.* Ventilator-associated pneumonia: the Clinical Pulmonary Infection Score as a surrogate for diagnostics and outcome. *Clin Infect Dis.* 2010; 51(S1): 131–5. DOI: 10.1086/653062
- [18] *Salluh J.I.F., de Souza-Dantas V.C., Martin-Loeches I., et al.* Ventilator-associated tracheobronchitis: an update. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2019; 31(4): 541–7. DOI: 10.5935/0103-507X.20190079
- [19] *Gaudet A., Martin-Loeches I., Povoas P., et al.* Accuracy of the clinical pulmonary infection score to differentiate ventilator-associated tracheobronchitis from ventilator-associated pneumonia. *Ann Intensive Care.* 2020; 10(1): 101. DOI: 10.1186/s13613-020-00721-4
- [20] *Klompas M.* Ventilator-associated events: What they are and what they are not. *Respir Care.* 2019; 64(8): 953–61. DOI: 10.4187/respcare.07059
- [21] *He Q., Wang W., Zhu S., et al.* The epidemiology and clinical outcomes of ventilator-associated events among 20,769 mechanically ventilated patients at intensive care units: an observational study. *Crit Care.* 2021; 25(1): 44. DOI: 10.1186/s13054-021-03484-x
- [22] *Игнатенко О.В., Быков А.О., Тюрин И.Н., Гельфанд Е.Б., Проценко Д.Н.* Оценка эффективности протокола профилактики развития нозокомиальной пневмонии, связанной с искусственной вентиляцией легких. *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова.* 2018; 3: 39–45. DOI: 10.21320/1818-474X-2018-3-39-45 [Ignatenko O.V., Bykov A.O., Tyurin I.N., Gelfand E.B., Protsenko D.N. The efficacy of VAP prophylaxis bundle. *Annals of Critical Care.* 2018; 3: 39–45. DOI: 10.21320/1818-474X-2018-3-39-45 (In Russ)]
- [23] *Nobahar M., Razavi M.R., Malek F., Ghorbani R.* Effects of hydrogen peroxide mouthwash on preventing ventilator-associated pneumonia in patients admitted to the intensive care unit. *Braz J Infect Dis.* 2016; 20(5): 444–50. DOI: 10.1016/j.bjid.2016.06.005
- [24] *Seguin P., Laviolle B., Dahyot-Fizelier C., et al.* Study of povidone iodine to reduce pulmonary infection in head trauma and cerebral hemorrhage patients (SPIRIT) ICU Study Group; AtlanRêa 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. *Crit Care Med.* 2014; 42(1): 1–8. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3182a2770f
- [25] *Karakaya Z.* Oral mucosal mouthwash with chlorhexidine does not reduce the incidence of ventilator-associated pneumonia in critically ill children: A randomised controlled trial. *Aust Crit Care.* 2021; 35(4): 336–44. DOI: 10.1016/j.aucc.2021.06.011
- [26] *La Combe B., Bleibtreu A., Messika J., et al.* Decreased susceptibility to chlorhexidine affects a quarter of *Escherichia coli* isolates responsible for pneumonia in ICU patients. *Intensive Care Med.* 2018; 44(4): 531–3. DOI: 10.1007/s00134-018-5061-8
- [27] *Klompas M.* Oropharyngeal decontamination with antiseptics to prevent ventilator-associated pneumonia: rethinking the benefits of chlorhexidine. *Semin Respir Crit Care Med.* 2017; 38(03): 381–90. DOI: 10.1055/s-0037-1602584
- [28] *Bouadma L., Klompas M.* Oral care with chlorhexidine: beware! *Intensive Care Med.* 2018; 44(7): 1153–5. DOI: 10.1007/s00134-018-5221-x
- [29] *Lee S., Lighvan N.L., McCredie V., et al.* Chlorhexidine-related mortality rate in critically ill subjects in intensive care units: a systematic review and meta-analysis. *Respir Care.* 2019; 64(3): 337–49. DOI: 10.4187/respcare.06434
- [30] *Кузовлев А.Н., Мороз В.В.* Нозокомиальная пневмония — принципы ранней диагностики и профилактики. *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова.* 2019; 2: 40–7. DOI: 10.21320/1818-474X-2019-2-40-47 [Kuzovlev A.N., Moroz V.V. Nosocomial pneumonia — principles of early diagnosis and prevention. *Annals of Critical Care.* 2019; 2: 40–47. DOI: 10.21320/1818-474X-2019-2-40-47 (In Russ)]
- [31] *Hurley J.C.* Is selective decontamination (SDD/SOD) safe in the ICU context? *J Antimicrob Chemother.* 2019; 74(5): 1167–72. DOI: 10.1093/jac/dky573
- [32] *Cavalcanti A.B., Lisboa T., Gales A.C.* Is selective digestive decontamination useful for critically ill patients? *Shock.* 2017; 47(5): 52–7. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000711
- [33] *Wang B., Briegel J., Krueger W.A., et al.* Ecological effects of selective oral decontamination on multidrug-resistance bacteria acquired in the intensive care unit: a case-control study over 5 years. *Intensive Care Med.* 2022; 48(9): 1165–75. DOI: 10.1007/s00134-022-06826-7
- [34] *Pozuelo-Carrascosa D.P., Herráiz-Adillo Á., Alvarez-Bueno C., et al.* Subglottic secretion drainage for preventing ventilator-associated pneumonia: an overview of systematic reviews and an updated meta-analysis. *Eur Respir Rev.* 2020; 29 (155): 190107. DOI: 10.1183/16000617.0107-2019
- [35] *Lescat M., Magnan M., Kenmoe S., et al.* Co-lateral effect of Octenidine, Chlorhexidine and Colistin selective pressures on four

- enterobacterial species: A comparative genomic analysis. *Antibiotics* (Basel). 2022; 11(1): 50. DOI: 10.3390/antibiotics11010050
- [36] Müller G., Kramer A. Interaction of octenidine and chlorhexidine with mammalian cells and the resulting microbicidal effect (remanence) of the combinations. *GMS Krankenhaushygiene Interdisziplinär*. 2007; 2(2): 46. [Müller G., Kramer A. Wechselwirkung von Octenidin und Chlorhexidin mit Säugerzellen und die resultierende Mikrobiozidie (Remanenzverhalten) der Reaktionsprodukte Interaction of octenidine and chlorhexidine with mammalian cells and the resulting microbicidal effect (remanence) of the combinations. *GMS Krankenhaushygiene Interdisziplinär*. 2007; 2 (2); 46. ISSN 1863-5245]
- [37] Rzycki M., Drabik D., Szostak-Paluch K., et al. Unraveling the mechanism of octenidine and chlorhexidine on membranes: Does electrostatics matter? *Biophys J*. 2021; 120(16): 3392–408. DOI: 10.1016/j.bpj.2021.06.027
- [38] Pavlík V., Sojka M., Mazúrová M., Velebný V. Dual role of iodine, silver, chlorhexidine and octenidine as antimicrobial and antiprotease agents. *PLoS ONE*. 2019; 14 (1): e0211055. DOI: 10.1371/journal.pone.0211055
- [39] Malik D.J., Sokolov I.J., Vinner G.K., et al. Formulation, stabilisation and encapsulation of bacteriophage for phage therapy. *Adv Colloid Interface Sci*. 2017; 249: 100–33. DOI: 10.1016/j.cis.2017.05.014
- [40] Асланов Б.И., Любимова А.В., Зуева Л.П. Бактериофаги как эффективные противозидемические средства для купирования вспышек внутрибольничных инфекций. *Журнал инфектологии*. 2019; 11(1): 65–70. DOI: 10.22625/2072-6732-2019-11-1-65-70 [Aslanov B.I., Lubimova A.V., Zueva L.P. Bacteriophages as effective antiseptic agents for control of hospital-acquired infection outbreaks. *Journal Infectology*. 2019; 11(1): 65–70. DOI: 10.22625/2072-6732-2019-11-1-65-70 (In Russ)]
- [41] Асланов Б.И., Зуева Л.П., Долгий А.А. и др. Эффективность применения бактериофагов против штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, формирующих микробные биопленки. *Профилактическая и клиническая медицина*. 2020; 4(77): 40–5. DOI: 10.47843/2074-9120_2020_4_40 [Aslanov B.I., Zueva L.P., Dolgij A.A., et al. Efficacy of bacteriophages against *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Preventive and clinical medicine*. 2020; 4(77): 40–5. DOI: 10.47843/2074-9120_2020_4_40 (In Russ)]
- [42] Асланов Б.И., Зуева Л.П., Пунченко О.Е. и др. Рациональное применение бактериофагов в лечебной и противозидемической практике. *Методические рекомендации*. М.: НП «НАСКИ», 2022.
- [43] Jiang W., Marraffini L.A. CRISPR-Cas: New tools for genetic manipulations from bacterial immunity systems. *Annu Rev Microbiol*. 2015; 69: 209–28. DOI: 10.1146/annurev-micro-091014-104441
- [44] Власов В.В., Тикунова Н.В., Морозова В.В. Бактериофаги как терапевтические препараты. *Биохимия*. 2020; 85(11): 1587–600. DOI: 10.31857/S0320972520110068 [Vlassov V.V., Tikunova N.V., Morozova V.V. Bacteriophages as therapeutic preparations: what restricts their application in medicine. *Biochemistry*. 2020; 85(11): 1587–600. DOI: 10.31857/S0320972520110068 (In Russ)]
- [45] Bikard D., Marraffini L.A. Innate and adaptive immunity in bacteria: mechanisms of programmed genetic variation to fight bacteriophages. *Curr Opin Immunol*. 2012; 24 (1): 15–20. DOI: 10.1016/j.coi.2011.10.005
- [46] van der Oost J., Brouns S.J. CRISPR sabotage. *Genome Biol*. 2015; 16: 248. DOI: 10.1186/s13059-015-0820-0
- [47] Красильников И.В., Лыско К.А., Отрашевская Е.В., Лобастова А.К. Препараты бактериофагов: краткий обзор современного состояния и перспектив развития. *Сибирский медицинский журнал* (г. Томск). 2011; 26 (2-2): 33–7. [Krasilnikov I.V., Lysko K.A., Otrashvskaya E.V., Lobastova A.K. Bacteriophage based preparations: a brief survey of current state and future development. *The Siberian Medical Journal*. 2011; 26 (2-2): 33–7].
- [48] Koulenti D., Arvaniti K., Judd M., et al. Ventilator-associated tracheobronchitis: To treat or not to treat? *Antibiotics*. 2020; 9(2): 1–11. DOI: 10.3390/antibiotics9020051
- [49] Rose D.D., Pezzotti P., Fortunato E., et al. Clinical predictors and microbiology of ventilator-associated pneumonia in the intensive care unit: a retrospective analysis in six Italian hospitals. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016; 35(9): 1531–9. DOI: 10.1007/s10096-016-2694-9
- [50] Messika J., La Combe B., Ricard J.D. Oropharyngeal colonization: epidemiology, treatment and ventilator-associated pneumonia prevention. *Ann Transl Med*. 2018; 6(21): 426. DOI: 10.21037/atm.2018.10.17
- [51] Fernández-Barat L., López-Aladid R., Torres A. Reconsidering ventilator-associated pneumonia from a new dimension of the lung microbiome. *EBioMedicine*. 2020; 60: 102995. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102995
- [52] Razazi K., Arrestier R., Haudebourg A.F., et al. Risks of ventilator-associated pneumonia and invasive pulmonary aspergillosis in patients with viral acute respiratory distress syndrome related or not to Coronavirus 19 disease. *Crit Care*. 2020; 24 (1): 1–11. DOI: 10.1186/s13054-020-03417-0
- [53] Six S., Jaffal K., Ledoux G., et al. Hyperoxemia as a risk factor for ventilator-associated pneumonia. *Crit Care*. 2016; 20 (1): 1–8. DOI: 10.1186/s13054-016-1368-4
- [54] Liu C., Wu K., Sun T., et al. Effect of invasive mechanical ventilation on the diversity of the pulmonary microbiota. *Crit Care*. 2022; 26 (1): 252. DOI: 10.1186/s13054-022-04126-6
- [55] Wu Z., Liu Y., Xu J., et al. Ventilator-associated pneumonia prediction model in patients with acute respiratory distress syndrome. *Clin Infect Dis*. 2020; 23(71): 400–8. DOI: 10.1093/cid/cia1518
- [56] Bonten M.J., Kollef M.H., Hall J.B. Risk factors for ventilator-associated pneumonia: from epidemiology to patient management. *Clin Infect Dis*. 2004; 38(8): 1141–9. DOI: 10.1086/383039