DOI: 10.56871/UTJ.2024.67.59.001
УДК 579.8+616-009.17+616.31+616.231-089.85+351.755.253

МИКРОБИОМ ПАЦИЕНТОВ В ОТДЕЛЕНИИ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

© Иван Александрович Лисица, Анна Никитична Завьялова, Полина Денисовна Игнатова, Татьяна Юрьевна Макарова

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Контактная информация: Иван Александрович Лисица — ассистент кафедры общей медицинской практики.
E-mail: ivan_lisitsa@mail.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3501-9660 SPIN: 4937-7071

Для цитирования: Лисица И.А., Завьялова А.Н., Игнатова П.Д., Макарова Т.Ю. Микробиом пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии. Обзор литературы // Университетский терапевтический вестник. 2024. Т. 6. № 3. С. 5–18. DOI: https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.67.59.001

Поступила: 18.03.2024 ***Одобрена: 28.04.2024*** ***Принята к печати: 28.06.2024***

РЕЗЮМЕ. Изменение микробиома всех биотопов у пациента отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) влияет на сроки пребывания в отделении и исход. В настоящем обзоре рассмотрены взаимосвязи микробиома (16SrRNA) ротовой полости и трахеостомы с тяжестью состояния пациентов ОРИТ. Показаны изменения микробиоты ротовой полости у пациентов ОРИТ с отсутствием перорального питания при соблюдении мероприятий по уходу за полостью рта. Рассмотрена роль эзофагеальной дисфагии в усугублении дисбиоза. Определена прямая связь повышения летальности при наличии в ротовой полости *Acinetobacter*. Для пациентов ОРИТ, длительно находящихся на искусственной вентиляции легких, описано время количественного и качественного изменения микробного разнообразия, которое характеризуется снижением α-разнообразия микробиома дыхательных путей, отсутствием биоразнообразия у пациентов с вентилятор-ассоциированной пневмонией (ВАП), вызванной *Acinetobacter, Pseudomonas, Staphylococcus.* Выявлен низкий уровень доказательности использования методики антимикробной деэскалации. Установлена положительная связь применения синбиотиков в модуляции микробиоты, профилактике ВАП и энтеритов у пациентов с сепсисом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: микробиом, 16SrRNA, ОРИТ, ротовая полость, трахеостома, летальность

MICROBIOME OF PATIENTS IN THE INTENSIVE CARE UNIT. LITERATURE REVIEW

© Ivan A. Lisitsa, Anna N. Zavyalova, Polina D. Ignatova, Tatyana Yu. Makarova

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation

Contact information: Ivan A. Lisitsa — Assistant of the Department of General Medical Practice.
E-mail: ivan_lisitsa@mail.ru ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3501-9660 SPIN: 4937-7071

For citation: Lisitsa IA, Zavyalova AN, Ignatova PD, Makarova TYu. Microbiome of patients in the intensive care unit. Literature review. University Therapeutic Journal. 2024;6(3):5–18. DOI: https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.67.59.001

Received: 18.03.2024 ***Revised: 28.04.2024*** ***Accepted: 28.06.2024***

ABSTRACT. Alterations in the microbiome of all biotopes in the Intensive Care Unit (ICU) patient affect length of stay and outcome. This review examined the relationship of the oral and tracheostomy microbiome (16SrRNA) with ICU patient severity. The change in oral microbiota in the absence of oral nutrition in ICU patients despite nursing interventions is shown. The role of esophageal dysphagia in aggravation of dysbiosis is considered. A direct association of increased mortality with the presence of *Acinetobacter* oralis was determined. The time of quantitative and qualitative changes in microbial diversity in ICU patients, especially against the background of prolonged artificial ventilation, accompanied by a decrease in α-diversity of respiratory tract microbiome, lack of biodiversity in patients with ventilator-associated pneumonia (VAP) caused by *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus* are described. A low level of evidence for the use of antimicrobial de-escalation technique was identified. A positive association of synbiotic use in the modulation of microbiota, prevention of VAP and enteritis in patients with sepsis has been established.

KEYWORDS: microbiome, 16SrRNA, ICU, oral cavity, tracheostomy, mortality

ВВЕДЕНИЕ

Бактериальная микробиота играет решающую роль в функционировании местного и системного иммунитета. В нижних дыхательных путях отмечается низкая бактериальная плотность, составляющая до 10^5 колониеобразующих единиц (КОЕ) [42]. У здоровых людей при бактериологическом и молекулярных исследованиях выявляются *Prevotella*, *Streptococcus*, *Veillonella*, *Fusobacterium* и *Haemophilus*, составляющие, таким образом, нормальный микробиом нижних дыхательных путей [25]. Сдвиги в этих микробных сообществах связаны с ухудшением клинических исходов при развитии критического состояния у пациентов. Несмотря на проводимые санитарно-эпидемиологические мероприятия и противоэпидемический контроль, в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) устанавливается «собственный» микробный фон, который влияет на микробиом пациента [8, 13, 43]. Бóльшая часть рекомендаций и протоколов терапии реанимационных пациентов содержат указания по профилактическому назначению антибактериальных препаратов [11, 22, 31, 43, 48, 56, 57], что влияет на микробиом пациента в критическом состоянии и дальнейшие перспективы терапевтического исхода. Тем не менее в настоящее время ведутся дискуссии об оптимизации назначения антимикробных препаратов и их комбинаций для минимизации риска развития осложнений, в том числе связанных с антибактериальной резистентностью [16, 23, 33, 54].

В ОРИТ поступают пациенты с широким диапазоном нозологических форм, обусловливающих развитие критических состояний. Пути госпитализации в отделения интенсивной терапии различны. При условии кратковременного пребывания пациента в ОРИТ изменения микрофлоры больного, как правило, не происходит, либо оно незначимо [25–27]. Пациенты, длительно находящиеся в ОРИТ, терапия заболеваний которых определяет необходимость проведения инвазивных процедур (искусственная вентиляция легких (ИВЛ), искусственное питание, контроль диуреза и мочеотведения), представляют наибольший интерес при исследовании изменения микробиома [7, 18, 26, 32, 34, 52].

При отсутствии эффективного самостоятельного дыхания, развитии декомпенсированной дыхательной недостаточности или необходимости обеспечения проходимости дыхательных путей при различных патологических состояниях пациент нуждается в проведении инвазивной ИВЛ. Длительная респираторная поддержка предполагает наложение трахеостомы (переход от эндотрахеальной интубационной трубки к трахеостомической канюле) с целью профилактики постинтубационных стенозов гортани [5, 9, 44, 51, 58]. Помимо этого, доказана эффективность ранней трахеостомии по сравнению с отсроченным наложением трахеостомы для профилактики вентилятор-ассоциированных пневмоний (ВАП), а также ранней реабилитации реанимационных пациентов [14, 17, 19]. При проведении инвазивной вентиляции легких поток воздуха, минуя верхние дыхательные пути, попадает непосредственно в трахею. При этом исключается барьерно-защитная роль эпителия верхних дыхательных путей, лимфоидного кольца. В условиях иммунного

стресса как одной из причин госпитализации в ОРИТ колонии микроорганизмов респираторного тракта могут играть немаловажную роль в течении заболевания и определять прогноз заболевания и жизни пациента [25, 34, 49].

Ротовая полость находится на пересечении дыхательных и пищеварительных путей, что может влиять на заселение патогенной микрофлорой обоих. Независимо от качества ухода за полостью рта при развитии критического состояния кормление пациента через рот часто становится невозможным. В результате нарушения очищающего действия разнообразной смешанной пищи происходит изменение микрофлоры ротовой полости [1, 4, 18]. В случае длительного зондового питания может развиться эзофагеальная дисфагия, которая способствует забросу желудочного содержимого в дыхательные пути, чем еще глубже изменяет микробиом [1].

Длительное статическое положение тяжелобольного пациента приводит к развитию застойных явлений как в мягких тканях тела, так и в легких, с формированием трофических и гнойно-некротических осложнений (пролежней), застойной пневмонии [29]. Длительная и массивная парентеральная антибактериальная терапия может усугубить изменения микробиома пациента, так как противомикробные препараты считаются глубокими модуляторами микробиоты, при этом глубина воздействия зависит от их характеристики, дозировки, продолжительности и пути введения [20]. Однако до настоящего времени динамика и масштабы изменений легочного микробиома человека, находящегося в ОРИТ, до конца не изучены [25].

Таким образом, развитие критического состояния приводит к значительным изменениям микробиоты различных органов и систем организма пациента ОРИТ. Микробный пул человека в ОРИТ самостоятельно может влиять на риск развития осложнений и исходы заболеваний.

В настоящем обзоре описаны изученные взаимосвязи микробиома ротовой полости, трахеобронхиального дерева и окружающей среды с тяжестью состояния и исходами пациентов ОРИТ. По ключевым словам intensive therapy, microbiota, critical condition найдены 587 статей за последние 5 лет в базах данных PubMed, Wiley и UpToDate. Поиск был сокращен до 55 наиболее информативных клинических исследований и литературных обзоров. Проанализированы оригинальные исследования изменений микробиоты ротовой полости и дыхательных путей методом секвенирования 16S рибосомальной РНК у пациентов в критическом состоянии, находящихся на лечении в отделениях реанимации и интенсивной терапии.

ОСОБЕННОСТИ МИКРОБИОМА РОТОВОЙ ПОЛОСТИ И ЕГО ВОЗДЕЙСТВИЕ НА ТРАХЕОБРОНХИАЛЬНОЕ ДЕРЕВО ПАЦИЕНТА ОТДЕЛЕНИЯ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

Учитывая анатомические особенности взаимосвязи пищеварительной и дыхательной систем, необходимо учитывать воздействие микробиома ротовой полости на оба тракта. Как правило, ее санацией чаще занимаются стоматологи. В исследовании M. Sachdev и соавт. (2013) выявлена динамика увеличения обсемененности полости рта при исследовании проб зубного налета с увеличением в течение 7 суток от $4{,}40\times10^5$ КОЕ/мл до $3{,}44\times10^6$ КОЕ/мл. При этом в 26% проб от пациентов обнаружены возбудители, относящиеся к инфекциям, связанным с оказанием медицинской помощи (ИСМП) с доминированием *S. aureus* (14% пациентов) [46].

Высокая восприимчивость пациентов, госпитализированных в ОРИТ, к колонизации условно-патогенными микроорганизмами с первых часов госпитализации выявлена в педиатрической популяции. Установлено достоверное увеличение обсемененности полости рта условно-патогенными микроорганизмами (в 15% случаев — *Kl. pneumoniae*) у пациентов, получавших ИВЛ, по сравнению с пациентами, получавшими вспомогательную вентиляцию легких ($p < 0{,}01$) [45].

Доминирование *Staphylococcus* или *Pseudomonadaceae* в эндотрахеальном аспирате коррелирует с ухудшением 30-дневной выживаемости и более длительным временем отлучения от ИВЛ по сравнению с пациентами с высоким α-разнообразием и обилием типичной микробиоты полости рта [32].

Таким образом, все исследования доказывают увеличение микробной обсемененности зубного налета, полости рта патогенами с поражением обоих трактов (пищеварительного и дыхательного), пересекающихся в ротоглотке. Развитие дисбиоза дыхательных путей с выделением возбудителей ИСМП, особенно у пациентов на ИВЛ, может вносить важный, поддающийся модификации, вклад в гетерогенность системных воспалительных реакций и клинических исходов у пациента.

ОСОБЕННОСТИ МИКРОБИОМА ТРАХЕОБРОНХИАЛЬНОГО ДЕРЕВА И ЛЕГКИХ ПАЦИЕНТОВ ОТДЕЛЕНИЯ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ, И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ИСХОДЫ

Госпитализация пациентов в ОРИТ приводит к утрате биогеографических различий между микробиотой нижних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта. При этом выделенная в дыхательных путях микробиота обратно коррелирует с оценкой по шкале оценки тяжести состояния APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) и связана с повышением госпитальной смертности [36]. Установлено не только нарушение микробного пейзажа у пациентов в критических состояниях, но и связь снижения микробного разнообразия с повышением тяжести заболевания и смертностью. Вследствие этого вариабельность микробиома может быть прогностическим биомаркером тяжести течения и исхода у пациентов на искусственной вентиляции легких [35, 37].

В условиях длительной ИВЛ в носовой полости пациентов, проходящих лечение в ОРИТ, преобладают три типа назальных бактерий — коринебактерии, стафилококки и ацинетобактерии, при этом *Acinetobacter*, отличающийся наименьшим разнообразием и наибольшей продолжительностью пребывания в ОРИТ, связан с высокой летальностью, а *Corynebacterium*, напротив, связан с наименьшими продолжительностью пребывания и летальностью [54, 55]. У септических пациентов выделяется преобладание *Acinetobacter, Klebsiella* и неклассифицированных *Moraxellaceae, Enterobacteriaceae* и *Dethiosulfovibrionaceae* [55].

При исследовании микробиома эндотрахеальных трубок после экстубации пациентов, находившихся на ИВЛ более 3 суток, идентифицируется более 80 видов бактерий, однако связи между длительностью интубации и количеством видов не выявлено. Доказанным считается большее разнообразие бактерий у некурящих пациентов. При этом у пациентов с диагностированной пневмонией микробное биоразнообразие мало отличалось от такового у иных групп пациентов [12]. При исследовании биопленок эндотрахеальных трубок получены преимущественно представители орофарингеальной микробиоты, однако выделение *Burkholderia, Neisseria , Moraxella* и *Haemophilus* из нижних отделов дыхательных путей говорит о возможности инфицирования при интубации трахеи и попадании микробиоты из полости рта [38]. Наличие стафилококков и стрептококков, выделенных в аспирате трахеального секрета, связано с проводимой санационной аспирацией слизи. Кроме того, не исключается роль микроаспирации в контаминации дыхательных путей микробиотой ротовой полости. Выделение *P. micra* в дыхательных путях связано с высоким риском повторных интубаций. Таким образом, не имеется корреляций между вариабельностью микробного пейзажа и длительностью интубации и проведения ИВЛ [12].

У пациентов в критическом состоянии микрофлора нижних дыхательных путей изменяется и коррелирует с альвеолярным воспалением. При повышении бактериальной нагрузки уменьшается количество дней без проведения ИВЛ. Кроме того, прогностически значимыми можно считать выделение в мокроте *Lachnospiraceae* и *Enterobacteriaceae* [21]. Повышенная бактериальная нагрузка на бронхолегочную систему ассоциируется с развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) вне зависимости от видового разнообразия, особенно у пациентов с выделенными *Pasteurellaceae* и *Enterobacteriaceae.* При этом кишечно-ассоциированные представители семейства *Enterobacteriaceae* определены как наиболее важные таксономические признаки, отличающие пациентов с развившимся ОРДС от пациентов без него [21, 24]. При этом ряд исследователей указывают на повышение бактериальной нагрузки при снижении α-разнообразия микробиома в бронхоальвеолярных смывах у пациентов с развившимся ОРДС по сравнению с контрольной группой [24, 34, 47, 53].

Изменение микробиома нижних дыхательных путей характерно для ВАП у пациентов, находящихся на ИВЛ. Установлена положительная связь между длительностью проводимой ИВЛ и снижением α-разнообразия респираторного микробиома. Отмечена корреляция повышения β-разнообразия при колонизации дыхательных путей *Burkholderia, Bacillales* и *Pseudomonas*. Отсутствие видового разнообразия при инфицировании *Acinetobacter, Pseudomonas, Staphylococcus* связано с межвидовой борьбой микроорганизмов.

Показана роль преимущественного влияния инвазивной вентиляции легких, а не использования антибактериальной терапии, в развитии дисбиотических изменений [60]. Развитие дисбиоза может привести к развитию ВАП со смещением в сторону доминирующего бактериального патогена, преимущественно протеобактерий [25]. В то же время

установлено, что заселение респираторного тракта кишечно-ассоциированными бактериями, преимущественно *Enterobacteriaceae*, является специфическим признаком, отличающим больных с ОРДС [25].

Таким образом, доказано отсутствие вариабельности микробиома пленок эндотрахеальных трубок от длительности интубации и проведения ИВЛ. У пациентов на ИВЛ с септическими осложнениями, в отличие от здоровых пациентов, изменение микробиоты полости носа характеризуется преобладанием представителей *Acinetobacter, Klebsiella, Moraxellaceae*, *Enterobacteriaceae* и *Dethiosulfovibrionaceae*. У пациентов с развившимся ОРДС определяют преимущественно грамотрицательную флору (*Enterobacteriaceae*). В бронхоальвеолярных смывах пациентов с ВАП преобладают бактерии рода *Acinetobacter, Pseudomonas, Staphylococcus.* В совокупности эти факторы приводят к изменению микробиома организма пациента в критической ситуации, что определяет предпосылки к увеличению длительности пребывания в ОРИТ и наступлению летального исхода.

ВЛИЯНИЕ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ НА МИКРОБИОМ ПАЦИЕНТА ОТДЕЛЕНИЯ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

На микробное биоразнообразие дыхательных путей пациента влияет атмосфера и микробное представительство непосредственно в ОРИТ. В связи с положительной динамикой течения инфекций, что связано с оказанием качественной медицинской помощи, определенное значение для организации ее оказания имеют исследования микробиоты окружающей среды.

При поступлении пациентов неонатального профиля в палаты ОРИТ из других ОРИТ наблюдалось немедленное увеличение дифференциальной численности кишечных анаэробов в окружающей среде, а с течением времени наблюдалось увеличение относительной численности *Staphylococcus* spp., *Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp. и *Streptococcus* spp. При микробиологических исследованиях «новых» ОРИТ последовательно отмечалось бóльшее разнообразие микробиоты со значительными отличиями от «первоначальной» микробной картины ОРИТ. Установлено, что микробиота «нового» ОРИТ значительно отличались от первоначального отделения, несмотря на то что в нем находились схожие пациенты [59].

Отмечается изменение микробиома всех биотопов: кожи, желудочно-кишечного тракта, легких, которое сопровождается потерей биоразнообразия и склонностью к доминированию потенциально патогенных микроорганизмов.

Изменение микробиоты ОРИТ значимо может сказаться на динамике внутрибольничных инфекционных осложнений. В ОРИТ выявляются значительные изменения микробного пейзажа в течение нескольких месяцев и различия в α- и β-разнообразиях. При этом частыми выделяемыми микроорганизмами являются возбудители инфекций, связанных с ИСМП: *Acinetobacter, Pseudomonas, Staphylococcus, Escherichia* и *Enterococcus*. Больше половины возбудителей ИСМП ОРИТ выделяется при исследовании смывов и соскобов рук медицинского персонала, а также объектов внешней среды [39].

ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ ПРОФИЛАКТИКИ ВНУТРИБОЛЬНИЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Важной проблемой в распространении ИСМП в ОРИТ является формирование микробной резистентности. Установлено, что основными фенотипами резистентности внутрибольничной микробиоты являются ванкомицин-резистентность / гетерорезистентность и толерантность у грамположительных (MRSA, энтерококки) и ферментативные механизмы резистентности (ESBL-Extended-spectrum beta-lactamase, AmpC-β-лактамазы молекулярного класса С, металлобеталактамазы) у грамотрицательных бактерий. Эти фенотипы обнаруживаются с разной частотой у возбудителей, вызывающих инфекции дыхательных путей (нозокомиальная или вентилятор-ассоциированная пневмония), кровотока (первичная бактериемия или катетер-ассоциированная инфекция кровотока), инфекции мочевыводящих путей, интраабдоминальные и хирургические раневые инфекции и эндокардит в отделении интенсивной терапии. Установлено также, что лекарственные средства, состояние пациента и факторы окружающей среды играют определенную роль в принятии решения о применении схем антибиотикотерапии конкретному пациенту отделения интенсивной терапии [28, 30].

Роль противомикробных препаратов при лечении пациентов с инфекциями нижних дыхательных путей в ОРИТ неоднозначна. Установлены корреляции между антимикробной активностью, концентрацией антибактериальных препаратов, микробиомом мокроты и соответствующими характеристиками пациентов.

Обнаружена высокая степень вариабельности сохранения антимикробной активности в отношении *St. pneumoniae, St. aureus* и *St. anginosus*. Проводимая парентерально антибактериальная терапия не коррелирует с продукцией бактериоцинов резистентной микробиоты. Антимикробная активность мокроты обратно коррелирует с исходом заболевания, что может быть связано с тяжестью заболевания [2, 48].

С целью профилактики внутрибольничных инфекций и снижения системного воздействия антибактериальных препаратов на организм пациента перспективной считается пробиотическая деэскалация как компонент управления применением противомикробных препаратов. Несмотря на необходимость использования антимикробной деэскалации в ОРИТ, эта рекомендация умеренно применяется в клинической практике. По данным одного рандомизированного контролируемого и 20 обсервационных исследований установлен низкий уровень доказательности использования антимикробной деэскалации. Кроме того, неясным остается ее влияние на устойчивость экологических систем и влияние на микробиом, что требует в дальнейшем проведения дополнительных исследований [36].

Растущий интерес к микробному дисбиозу во время критических состояний на фоне изменений антибактериальных стратегий вызывает вопросы о терапевтическом потенциале модификации микробиома с помощью про- и синбиотиков. Доказана безопасность проведения пробиотической терапии *Lactobacillus plantarum* 299v в дополнение к обычному уходу или плацебо, однако не получено убедительных доказательств улучшения лечения пациентов [40]. У пациентов ОРИТ с диагностированными ВАП применение пробиотиков, содержащих *Lactobacillus, Bifidobacterium* и *Streptococcus* spp., выявило статистически значимое снижение продолжительности пребывания в ОРИТ и стационаре при незначительном снижении частоты диареи, колонизации желудка и ротоглотки и заболеваемости патогенами с множественной лекарственной устойчивостью [41]. Применение синбиотиков, в частности, содержащих *Bifidobacterium breve* штамм *Yakult*, *Lactobacillus casei* штамм *Shirota* и галактоолигосахариды, выявило значительное снижение частоты энтеритов, ВАП при отсутствии статистически значимых отличий в развитии бактериемии и летальности [15, 50]. Показано положительное влияние фекальной микробной трансплантации не только для лечения рецидивирующей инфекции *Cl. difficile*, но и в рамках терапии критических заболеваний у пациентов ОРИТ [10].

Таким образом, микробиота признана одним из важных факторов, способных ухудшить критическое состояние больных, находящихся в отделении реанимации. В то же время некоторые штаммы могут влиять на предотвращение развития ИСМП. Использование имеющихся терапевтических ресурсов (пробиотики, синбиотики или трансплантация фекальной микробиоты) может сохранить целостность микробиоты пациента в ОРИТ и впоследствии поможет поддерживать их гомеостаз [3, 6, 10, 24, 25, 49, 61].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Микробиота всех биотопов пациентов, находящихся на лечении в отделениях интенсивной терапии, отличается от таковой у здоровых лиц. Доказанным является факт снижения биоразнообразия микробиома всех биотопов, особенно снижение строго анаэробных кишечных бактерий, обычно полезных для здоровья (*Firmicutes, Bacteroidetes, Enterococcus, Escherichia coli* и *Prevotella,* представителей семейств *Ruminococcaceae* и *Lachnospiraceae*), при увеличении сроков лечения пациента в ОРИТ. При этом длительность госпитализации в ОРИТ провоцирует увеличение патобионты и появление возбудителей, относящихся к инфекциям, связанным с оказанием медицинской помощи. Наибольшим изменениям подвержена ротовая полость: увеличивается обсемененность зубного налета, развиваются биопленки в эндотрахеальных трубках и трахеостомах, что является фактором риска развития негативных последствий для здоровья пациентов. Инвазивная искусственная вентиляция легких еще больше изменяет микробиом пациентов, маркерами высокой летальности таких пациентов являются *Kl. pneumoniae* и *Acinetobacter*. В условиях длительной ИВЛ снижается биоразнообразие микробиома трахеобронхиального дерева с нарастающим присутствием кишечных бактерий *Lachnospiraceae* и *Enterobacteriaceae*, что является признаком высокой летальности от ОРДС. У пациентов с ВАП развивается тяжелый дисбактериоз дыхательных путей с отсутствием микробиологического разнообразия и обсемененностью *Acinetobacter, Pseudomonas, Staphylococcus*.

Загрязненность окружающей среды в ОРИТ имеет прямое значение в обсеменен-

ности трахеобронхиального дерева. Это особенно касается *Staphylococcus* spp., *Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp. и *Streptococcus* spp.

Утрата биогеографических различий между микробиотой нижних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта отмечена у пациентов ОРИТ во время критических состояний. Способность микробиома мокроты продуцировать бактериоцины вносит несущественный вклад в антимикробную активность мокроты. При этом уровень антимикробной активности мокроты обратно коррелирует с исходом заболевания.

Изменение респираторного микробиома у пациентов в критическом состоянии определяет необходимость проведения анализа взаимодействия микробиоты (микробы, вирусы, и грибы) и макроорганизма, что позволит дать полное представление о роли микробиома в патогенезе ВАП и ОРДС. На развитие неблагоприятных исходов у пациентов влияют не только процесс, приведший пациента в ОРИТ, но и микробный пейзаж ротовой полости как «перекрестка» пищеварительного и дыхательного тракта, а также микробный фон отделения, особенно для трахеостомированных больных.

Установлен низкий уровень доказательности использования антимикробной деэскалации. Кроме того, неясным остается ее влияние на микробиом, что требует в дальнейшем проведения дополнительных исследований. В то же время установлено положительное влияние применения синбиотиков на модуляцию кишечной микробиоты, профилактику энтеритов и ВАП у пациентов с сепсисом, но пока еще остается недоказанной. Доказано лишь влияние пробиотиков на возможность сокращения продолжительности лечения в ОРИТ и пребывания в больнице. Выздоровление пациента и возвращение к повседневной жизни приводит к восстановлению баланса микроорганизмов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Лисица И.А. — анализ и интерпретация данных, написание текста статьи и проверка критически важного содержания; Завьялова А.Н. — разработка концепции статьи, координация работы коллектива авторов, обработка литературных источников, утверждение рукописи для публикации; Игнатова П.Д., Макарова Т.Ю. — поиск публикаций по теме обзора, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Lisitsa I.A. — analysis and interpretation of data, writing the text of the article and checking critical content; Zavyalova A.N. — development of the concept of the article, coordination of the work of the team of authors, processing of literary sources, approval of the manuscript for publication; Ignatova P.D., Makarova T.Yu. — search for publications on the review topic, analysis and interpretation of data, writing the text of the article. All authors read and approved the final version before publication.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрович Ю.С., Иванов Д.О., Павловская Е.Ю., Пшениснов К.В., Савичева А.М., Шалепо К.В., Акименко Т.И., Земляной Д.А. Особенности микробиоты у новорожденных в критическом состоянии при поступлении в ОРИТ специализированного стационара. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2022;19(2):56–63. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-2-56-63.
2. Грицинская В.Л. Пребиотики: классификация, основные характеристики и критерии выбора в педиатрической практике. Университетский терапевтический вестник. 2022;4(4):82–89.
3. Карпеева Ю.С., Новикова В.П., Хавкин А.И., Ковтун Т.А., Макаркин Д.В., Федотова О.Б. Микробиота и болезни человека: возможности диетической коррекции. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020;65(5):116–125. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-116-125.
4. Кузнецова Ю.В., Завьялова А.Н., Давлетова Л.А., Лисовский О.В. Микробиом ротовой полости у детей, питающихся через гастростому. FORCIPE. 2022;5(S2):285–286.
5. Кузнецова Ю.В., Завьялова А.Н., Лисовский О.В., Гавщук М.В., Аль-Харес М.М., Дудурич В.В., Пак А.А. Особенности микробного пейзажа желудка у детей, питающихся через гастростому или

назогастральный зонд. Педиатр. 2023;14(2):17–27. DOI: 10.17816/PED14217-27.
6. Новикова В.П., Гурова М.М., Хавкин А.И. (ред.) Кишечная микробиота как регулятор работы органов и систем человека: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2024.
7. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. Питание, микробиоценоз и интеллект человека. СПб.: СпецЛит; 2006. EDN RQDAGR.
8. Шестакова А.В., Игнатова П.Д., Завьялова А.Н. Микробиом пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии. FORCIPE. 2022;5(S3):955.
9. Adly A., Youssef T.A., El-Begermy M.M., Younis H.M. Timing of tracheostomy in patients with prolonged endotracheal intubation: a systematic review. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. 2018;275(3):679–690. DOI: 10.1007/S00405-017-4838-7/FIGURES/5.
10. Akrami K., Sweeney D.A. The microbiome of the critically ill patient. Curr Opin Crit Care. 2018;24(1):49–54. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000469.
11. Angermair S., Deja M., Thronicke A., Grehn C., Akbari N., Uhrig A., Asgarpur G., Spies C., Treskatsch S., Schwarz C. A prospective phase IIA multicenter double-blinded randomized placebo-controlled clinical trial evaluating the efficacy and safety of inhaled Tobramycin in patients with ventilator-associated pneumonia (iToVAP). Anaesth Crit Care Pain Med. 2023;42(5):101249. DOI: 10.1016/J.ACCPM.2023.101249.
12. Bender J.M., Li F., Purswani H., Capretz T., Cerini C., Zabih S., Hung L., Francis N., Chin S., Pannaraj P.S., Aldrovandi G. Early exposure to antibiotics in the neonatal intensive care unit alters the taxonomic and functional infant gut microbiome. J Matern Fetal Neonatal Med. 2021;34(20):3335–3343. DOI: 10.1080/14767058.2019.1684466.
13. Blot S., Ruppé E., Harbarth S., Asehnoune K., Poulakou G., Luyt C.E., Rello J., Klompas M., Depuydt P., Eckmann C., Martin-Loeches I., Povoa P., Bouadma L., Timsit J.F., Zahar J.R. Healthcare-associated infections in adult intensive care unit patients: Changes in epidemiology, diagnosis, prevention and contributions of new technologies. Intensive Crit Care Nurs. 2022;70:103227. DOI: 10.1016/J.ICCN.2022.103227.
14. Bösel J., Niesen W.D., Salih F., Morris N.A., Ragland J.T., Gough B., Schneider H., Neumann J.O., Hwang D.Y., Kantamneni P., James M.L., Freeman W.D., Rajajee V., Rao C.V., Nair D., Benner L., Meis J., Klose C., Kieser M., Suarez J.I., Schönenberger S., Seder D.B. Effect of Early vs Standard Approach to Tracheostomy on Functional Outcome at 6 Months Among Patients With Severe Stroke Receiving Mechanical Ventilation: The SETPOINT2 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2022;327(19):1899–1909. DOI: 10.1001/JAMA.2022.4798.
15. Buelow E., Bello González T.D.J., Fuentes S., de Steenhuijsen Piters W.A.A., Lahti L., Bayjanov J.R., Majoor E.A.M., Braat J.C., van Mourik M.S.M., Oostdijk E.A.N., Willems R.J.L., Bonten M.J.M., van Passel M.W.J., Smidt H., van Schaik W. Comparative gut microbiota and resistome profiling of intensive care patients receiving selective digestive tract decontamination and healthy subjects. Microbiome. 2017;5(1):88. DOI: 10.1186/S40168-017-0309-Z/FIGURES/3.
16. Campion M., Scully G.: Antibiotic Use in the Intensive Care Unit: Optimization and De-Escalation. J Intensive Care Med. 2018;33(12):647–655. DOI: 10.1177/0885066618762747.
17. Chorath K., Hoang A., Rajasekaran K., Moreira A. Association of Early vs Late Tracheostomy Placement With Pneumonia and Ventilator Days in Critically Ill Patients: A Meta-analysis. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2021;147(5):450–459. DOI: 10.1001/JAMAOTO.2021.0025.
18. Dahlgren A.F., Pan A., Lam V., Gouthro K.C., Simpson P.M., Salzman N.H., Nghiem-Rao T.H. Longitudinal changes in the gut microbiome of infants on total parenteral nutrition. Pediatr Res. 2019;86(1):107–114. DOI: 10.1038/s41390-019-0391-y.
19. De Franca S.A., Tavares W.M., Salinet A.S.M., Paiva W.S., Teixeira M.J. Early Tracheostomy in Severe Traumatic Brain Injury Patients: A Meta-Analysis and Comparison With Late Tracheostomy. Crit Care Med. 2020;48(4):e325–e331. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004239.
20. de Sire A., de Sire R., Curci C., Castiglione F., Wahli W. Role of Dietary Supplements and Probiotics in Modulating Microbiota and Bone Health: The Gut-Bone Axis. Cells. 2022;11(4):743. DOI: 10.3390/CELLS11040743.
21. Dickson R.P., Schultz M.J., Van Der Poll T., Schouten L.R., Falkowski N.R., Luth J.E., Sjoding M.W., Brown C.A., Chanderraj R., Huffnagle G.B., Bos L.D.J. Lung microbiota predict clinical outcomes in critically ill patients. Am J Respir Crit Care Med. 2020;201(5):555–563. DOI: 10.1164/rccm.201907-1487OC.
22. Ehrmann S., Barbier F., Demiselle J., Quenot J. P., Herbrecht J.-E., Roux D., Lacherade J.-C., Landais M., Seguin P., Schnell D., Veinstein A., Gouin P., Lasocki S., Lu Q., Beduneau G., Ferrandiere M., Plantefève G., Dahyot-Fizelier C., Chebib N., Mercier E., Heuzé-Vourc'h N., Respaud R., Gregoire N., Garot D., Nay M.-A., Meziani F., Andreu P., Clere-JehlR., Zucman N., Azaïs M.-A., Saint-Martin M., Gandonnière C.S., Benzekri D., Merdji H., Tavernier E. Inhaled Amikacin to Prevent Ventilator-Associated Pneumonia. N Engl J Med. 2023;389(22):2052–2062. DOI: 10.1056/NEJMOA2310307.
23. Fierens J., Depuydt P.O., De Waele J.J. A Practical Approach to Clinical Antibiotic Stewardship in the ICU

Patient with Severe Infection. Semin Respir Crit Care Med. 2019;40(4):435–446. DOI: 10.1055/S-0039-1693995.

24. Freedberg D.E., Zhou M.J., Cohen M.E., Annavajhala M.K., Khan S., Moscoso D.I., Brooks C., Whittier S., Chong D.H., Uhlemann A.C., Abrams J.A. Pathogen colonization of the gastrointestinal microbiome at intensive care unit admission and risk for subsequent death or infection. Intensive Care Med. 2018;44(8):1203–1211. DOI: 10.1007/s00134-018-5268-8.
25. Fromentin M., Ricard J.D., Roux D. Respiratory microbiome in mechanically ventilated patients: a narrative review. Intensive Care Med. 2021;47(3):292–306. DOI: 10.1007/s00134-020-06338-2.
26. Howard B.M., Kornblith L.Z., Christie S.A., Conroy A.S., Nelson M.F., Campion E.M., Callcut R.A., Calfee C.S., Lamere B.J., Fadrosh D.W., Lynch S., Cohen M.J. Characterizing the gut microbiome in trauma: Significant changes in microbial diversity occur early after severe injury. Trauma Surg Acute Care Open. 2017;2(1):e000108. DOI: 10.1136/tsaco-2017-000108.
27. Iapichino G., Callegari M.L., Marzorati S., Cigada M., Corbella D., Ferrari S., Morelli L. Impact of antibiotics on the gut microbiota of critically ill patients. J Med Microbiol. 2008;57(8):1007–1014. DOI: 10.1099/JMM.0.47387-0.
28. Ignacio J., Herreras G., Aguilar G., Gimenez M.-J., Aguilar L. Bugs, hosts and ICU environment: Countering pan-resistance in nosocomial microbiota and treating bacterial infections in the critical care setting Article in Revista espanola de quimioterapia: publicacion oficial de la Sociedad Espanola de Quimioterapia. 2013;26(4):312–31.
29. Johnstone J., Meade M., Lauzier F., Marshall J., Duan E., Dionne J. Effect of Probiotics on Incident Ventilator-Associated Pneumonia in Critically Ill Patients: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2021;326(11):1024–1033. DOI: 10.1001/JAMA.2021.13355.
30. Karakaya Z., Duyu M., Yersel M.N. 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. 2022;35(4):336–344. DOI: 10.1016/J.AUCC.2021.06.011.
31. Kisat M., Zarzaur B. Antibiotic Therapy in the Intensive Care Unit. Surgical Clinics of North America. 2022;102:159–167. DOI: 10.1016/J.SUC.2021.09.007.
32. Kitsios G.D., Yang H., Yang L., Qin S., Fitch A., Wang X.H., Fair K., Evankovich J., Bain W., Shah F., Li K., Methé B., Benos P. V., Morris A., McVerry B.J. Respiratory tract dysbiosis is associated with worse outcomes in mechanically ventilated patients. Am J Respir Crit Care Med. 2020;202:1666–1677. DOI: 10.1164/rccm.201912-2441OC.
33. Kollef M.H., Shorr A.F., Bassetti M., Timsit J.F., Micek S.T., Michelson A.P., Garnacho-Montero J. Timing of antibiotic therapy in the ICU. Crit Care. 2021;25(1):1–10. DOI: 10.1186/S13054-021-03787-Z/TABLES/1.
34. Kuznetsova Y., Zavyalova A., Dudurich V., Al-Hares M., Lisovskii O., Selikhanov B., Novikova V.P., Kravtsova K., Pak A., Ermachenko E., Lisitsa I., Ledentsova S. The microbiome of the stomach in children fed through a gastrostomy. In: World of Microbiome. Vienna. 2022:104–104.
35. Kyo M., Nishioka K., Nakaya T., Kida Y., Tanabe Y., Ohshimo S., Shime N. Unique patterns of lower respiratory tract microbiota are associated with inflammation and hospital mortality in acute respiratory distress syndrome. Respir Res. 2019;20(1):246. DOI: 10.1186/s12931-019-1203-y.
36. Lakbar I., De Waele J.J., Tabah A., Einav S., Martin-Loeches I., Leone M. Antimicrobial De-Escalation in the ICU: From Recommendations to Level of Evidence. Adv Ther. 2020;37(7):3083–3096. DOI: 10.1007/s12325-020-01390-2.
37. Lamarche D., Johnstone J., Zytaruk N., Clarke F., Hand L., Loukov D., Szamosi J.C., Rossi L., Schenck L.P., Verschoor C.P., McDonald E., Meade M.O., Marshall J.C., Bowdish D.M.E., Karachi T., Heels-Ansdell D., Cook D.J., Surette M.G. Microbial dysbiosis and mortality during mechanical ventilation: A prospective observational study. Respir Res. 2018;19(1):245. DOI: 10.1186/S12931-018-0950-5.
38. Leroue M.K., Harris J.K., Burgess K.M., Stevens M.J., Miller J.I., Sontag M.K., Sierra Y.L., Wagner B.D., Mourani P.M. Molecular analysis of endotracheal tube biofilms and tracheal aspirates in the pediatric intensive care unit. Adv Pediatr Res. 2017;4(3):14. DOI: 10.12715/apr.2017.4.14.
39. Li K., Zhu Q., Jiang F., Li H., Liu J., Yu T., Du Y., Yang L., He Z., Hu S. Monitoring microbial communities in intensive care units over one year in China. Science of The Total Environment. 2022;811:152353. DOI: 10.1016/J.SCITOTENV.2021.152353.
40. Litton E., Anstey M., Broadhurst D., Chapman A., Currie A., Ferrier J., Gummer J., Higgins A., Lim J., Manning L., Myers E., Orr K., Palermo A.M., Paparini A., Pellicano S., Raby E., Rammohan A., Regli A., Richter B., Salman S., Strunk T., Waterson S., Weight D., Wibrow B., Wood F. Early and sustained Lactobacillus plantarum probiotic therapy in critical illness: the randomised, placebo-controlled, restoration of gut microflora in critical illness trial (ROCIT). Intensive Care Med. 2021;47(3):307–315. DOI: 10.1007/S00134-020-06322-W/TABLES/4.
41. Mahmoodpoor A., Hamishehkar H., Asghari R., Abri R., Shadvar K., Sanaie S. Effect of a Probiotic Preparation on Ventilator-Associated Pneumonia in Critically Ill Patients Admitted to the Intensive Care Unit: A Prospective Double-Blind Randomized Controlled Trial. Nutrition in Clinical Practice. 2019;34(1):156–162. DOI: 10.1002/NCP.10191.

42. Mathieu E., Escribano-Vazquez U., Descamps D., Cherbuy C., Langella P., Riffault S., Remot A., Thomas M. Paradigms of Lung Microbiota Functions in Health and Disease, Particularly, in Asthma. Front Physiol. 2018;9:1168. DOI: 10.3389/fphys.2018.01168.
43. Mazzeffi M., Galvagno S., Rock C. Prevention of Healthcare-associated Infections in Intensive Care Unit Patients. Anesthesiology. 2021;135:1122–1131. DOI: 10.1097/ALN.0000000000004017.
44. Mehel D.M., Özdemir D., Çelebi M., Aydemir S., Akgül G., Özgür A. Classification of laryngeal injury in patients with prolonged intubation and to determine the factors that cause the injury. Am J Otolaryngol. 2020;41(3):102432. DOI: 10.1016/J.AMJOTO.2020.102432.
45. Pinheiro C.L.S., Lima F.P., Machado F.C., Santos S. deS., Malheiro A.R.X., Ataíde L.A., Figueiredo A.C.L. Oral and tracheal microbiota of pediatric and adolescent patients in an intensive care unit. Special Care in Dentistry. 2021;41(5):599–606. DOI: 10.1111/SCD.12602.
46. Sachdev M., Ready D., Brealey D., Ryu J.H., Bercades G., Nagle J., Borja-Boluda S., Agudo E., Petrie A., Suvan J., Donos N., Singer M., Needleman I. Changes in dental plaque following hospitalisation in a critical care unit: An observational study. Crit Care. 2013;17(5): R189. DOI: 10.1186/CC12878.
47. Schmitt F.C.F., Lipinski A., Hofer S., Uhle F., Nusshag C., Hackert T., Dalpke A.H., Weigand M.A., Brenner T., Boutin S. Pulmonary microbiome patterns correlate with the course of the disease in patients with sepsis-induced ARDS following major abdominal surgery. J Hosp Infect. 2020:S0195–6701(20)30203-6. DOI: 10.1016/j.jhin.2020.04.028.
48. Seinen J., Dieperink W., Mekonnen S.A., Lisotto P., Harmsen H.J.M., Hiemstra B., Ott A., Schultz D., Lalk M., Oswald S., Hammerschmidt S., de Smet A.M.G.A., van Dijl J.M.: Heterogeneous antimicrobial activity in broncho-alveolar aspirates from mechanically ventilated intensive care unit patients. Virulence. 2019;10:879–891. DOI: 10.1080/21505594.2019.1682797.
49. Shen L., Wang F., Shi J., Xu W., Jiang T., Tang H., Yu X., Yin H., Hu S., Wu X., Chan S.K., Sun J., Chang Q. Microbiological analysis of endotracheal aspirate and endotracheal tube cultures in mechanically ventilated patients. BMC Pulm Med. 2019;19(1):162. DOI: 10.1186/S12890-019-0926-3.
50. Shimizu K., Yamada T., Ogura H., Mohri T., Kiguchi T., Fujimi S., Asahara T., Yamada T., Ojima M., Ikeda M., Shimazu T. Synbiotics modulate gut microbiota and reduce enteritis and ventilator-associated pneumonia in patients with sepsis: a randomized controlled trial. Crit Care. 2018;22(1):239. DOI: 10.1186/S13054-018-2167-X.
51. Sindi A. The impact of tracheostomy delay in intensive care unit patients: a two-year retrospective cohort study. Eur J Med Res. 2022;27(1):132. DOI: 10.1186/S40001-022-00753-5.
52. Singer P., Blaser A.R., Berger M.M., Alhazzani W., Calder P.C., Casaer M.P., Hiesmayr M., Mayer K., Montejo J.C., Pichard C., Preiser J.C., van Zanten A.R.H., Oczkowski S., Szczeklik W., Bischoff S.C. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. Clinical Nutrition. 2019;38(1):48–79. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.08.037.
53. Szychowiak P., Villageois-Tran K., Patrier J., Timsit J.F., Ruppé É. The role of the microbiota in the management of intensive care patients. Ann Intensive Care. Springer. 2022;12(1):3. DOI: 10.1186/S13613-021-00976-5.
54. Takahashi N., Imaeda T., Nakada T.A., Oami T., Abe T., Yamao Y., Nakagawa S., Ogura H., Shime N., Matsushima A., Fushimi K. Short-versus long-course antibiotic therapy for sepsis: a post hoc analysis of the nationwide cohort study. J Intensive Care. 2022;10(1):49. DOI: 10.1186/s40560-022-00642-3.
55. Tan X.L., Liu H.Y., Long J., Jiang Z., Luo Y., Zhao X., Cai S., Zhong X., Cen Z., Su J., Zhou H. Septic patients in the intensive care unit present different nasal microbiotas. Future Microbiol. 2019;14(5):383–395. DOI: 10.2217/fmb-2018-0349.
56. Titov I., Wunderink R.G., Roquilly A., Gonzalez D.R., David-Wang A., Boucher H.W., Kaye K.S., Losada M.C., Du J., Tipping R., Rizk M.L., Patel M., Brown M.L., Young K., Kartsonis N.A., Butterton J.R., Paschke A., Chen L.F. A Randomized, Double-blind, Multicenter Trial Comparing Efficacy and Safety of Imipenem/Cilastatin/Relebactam Versus Piperacillin/Tazobactam in Adults With Hospital-acquired or Ventilator-associated Bacterial Pneumonia (RESTORE-IMI 2 Study). Clin Infect Dis. 2021;73(11):E4539–E4548. DOI: 10.1093/CID/CIAA803.
57. Tzialla C., Borghesi A., Serra G., Stronati M., Corsello G. Antimicrobial therapy in neonatal intensive care unit. Ital J Pediatr. 2015;41:1–6. DOI: 10.1186/S13052-015-0117-7/TABLES/1.
58. Villemure-Poliquin N., Costerousse O., Lessard Bonaventure P., Audet N., Lauzier F., Moore L., Zarychanski R., Turgeon A.F. Tracheostomy versus prolonged intubation in moderate to severe traumatic brain injury: a multicentre retrospective cohort study. Can J Anaesth. 2023;70(9):1516–1526. DOI: 10.1007/S12630-023-02539-7.
59. Zachariah P., Rozenberg F.D., Stump S., Moscoso D.I., Krishnamurthy G., Saiman L., Uhlemann A.C., Freedberg D.E. Evolution of the environmental microbiota of a new neonatal intensive care unit (NICU) and implications for infection prevention and control. Infect Control Hosp Epidemiol. 2021;42(2):156–161. DOI: 10.1017/ICE.2020.396.
60. Zakharkina T., Martin-Loeches I., Matamoros S., Povoa P., Torres A., Kastelijn J.B., Hofstra J.J., de We-

ver B., de Jong M., Schultz M.J., Sterk P.J., Artigas A., Bos L.D.J. The dynamics of the pulmonary microbiome during mechanical ventilation in the intensive care unit and the association with occurrence of pneumonia. Thorax. 2017;72(9):803–810. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2016-209158.

61. Zanza C., Romenskaya T., Thangathurai D., Ojetti V., Saviano A., Abenavoli L., Robba C., Cammarota G., Franceschi F., Piccioni A., Longhitano Y. Microbiome in Critical Care: An and Unknown Ally. Curr Med Chem. 2022;29(18):3179–3188. DOI: 10.2174/0929867328666210915115056.

REFERENCES

1. Aleksandrovich Ju.S., Ivanov D.O., Pavlovskaja E.Ju., Pshenisnov K.V., Savicheva A.M., Shalepo K.V., Akimenko T.I., Zemljanoj D.A. Osobennosti mikrobioty u novorozhdennyh v kriticheskom sostojanii pri postuplenii v ORIT specializirovannogo stacionara. [Features of Microbiota in Newborns in Critical Condition at Admission to the Intensive Care Unit of a Specialized Hospital]. Vestnik anesteziologii i reanimatologii. 2022;19(2):56–63. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-2-56-63. (in Russian).
2. Gricinskaya V.L. Prebiotiki: klassifikaciya, osnovnye harakteristiki i kriterii vybora v pediatricheskoj praktike. [Prebiotics: classification, main characteristics and selection criteria in pediatric practice]. Universitetskij terapevticheskij vestnik. 2022;4(4):82–89. (in Russian).
3. Karpeeva Ju.S., Novikova V.P., Havkin A.I., Kovtun T.A., Makarkin D.V., Fedotova O.B. Mikrobiota i bolezni cheloveka: vozmozhnosti dieticheskoj korrekcii. [Microbiota and human diseases: dietary correction]. Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2020;65(5):116–125. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-116-125. (in Russian).
4. Kuznecova Ju.V., Zav'jalova A.N., Davletova L.A., Lisovskij O.V. Mikrobiom rotovoj polosti u detej, pitajushhihsja cherez gastrostomu. [The microbiome of rotovoj polosti in children drinking with gastrostomia]. FORCIPE. 2022;5(S2):285–286. (in Russian).
5. Kuznecova Yu.V., Zav'yalova A.N., Lisovskij O.V., Gavshchuk M.V., Al'-Hares M.M., Dudurich V.V., Pak A.A. Osobennosti mikrobnogo pejzazha zheludka u detej, pitayushchihsya cherez gastrostomu ili nazogastral'nyj zond. [Features of the microbial landscape of the stomach in children fed through a gastrostomy or nasogastric tube]. Pediatr. 2023;14(2):17–27. DOI: 10.17816/PED14217-27. (in Russian).
6. Novikova V.P., Gurova M.M., Havkin A.I. (red.) Kishechnaja mikrobiota kak reguljator raboty organov i sistem cheloveka: rukovodstvo dlja vrachej. [The gut microbiota as a regulator of human organs and systems: a guide for physicians]. Moskva: GEOTAR-Media Publ.: 2024. (in Russian).
7. Tkachenko E.I., Uspenskiy Yu.P. Pitanie, mikrobiocenoz i intellekt cheloveka. [Nutrition, microbiocenosis and human intelligence]. Sankt-Peterburg: SpecLit Publ.; 2006. EDN RQDAGR. (in Russian).
8. Shestakova A.V., Ignatova P.D., Zav'yalova A.N. Mikrobiom pacientov v otdelenii reanimacii i intensivnoj terapii. [Microbiome of patients in the intensive care unit]. FORCIPE. 2022;5(S3):955. (in Russian).
9. Adly A., Youssef T.A., El-Begermy M.M., Younis H.M. Timing of tracheostomy in patients with prolonged endotracheal intubation: a systematic review. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. 2018;275(3):679–690. DOI: 10.1007/S00405-017-4838-7/FIGURES/5.
10. Akrami K., Sweeney D.A. The microbiome of the critically ill patient. Curr Opin Crit Care. 2018;24(1):49–54. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000469.
11. Angermair S., Deja M., Thronicke A., Grehn C., Akbari N., Uhrig A., Asgarpur G., Spies C., Treskatsch S., Schwarz C. A prospective phase IIA multicenter double-blinded randomized placebo-controlled clinical trial evaluating the efficacy and safety of inhaled Tobramycin in patients with ventilator-associated pneumonia (iToVAP). Anaesth Crit Care Pain Med. 2023;42(5):101249. DOI: 10.1016/J.ACCPM.2023.101249.
12. Bender J.M., Li F., Purswani H., Capretz T., Cerini C., Zabih S., Hung L., Francis N., Chin S., Pannaraj P.S., Aldrovandi G. Early exposure to antibiotics in the neonatal intensive care unit alters the taxonomic and functional infant gut microbiome. J Matern Fetal Neonatal Med. 2021;34(20):3335–3343. DOI: 10.1080/14767058.2019.1684466.
13. Blot S., Ruppé E., Harbarth S., Asehnoune K., Poulakou G., Luyt C.E., Rello J., Klompas M., Depuydt P., Eckmann C., Martin-Loeches I., Povoa P., Bouadma L., Timsit J.F., Zahar J.R. Healthcare-associated infections in adult intensive care unit patients: Changes in epidemiology, diagnosis, prevention and contributions of new technologies. Intensive Crit Care Nurs. 2022;70:103227. DOI: 10.1016/J.ICCN.2022.103227.
14. Bösel J., Niesen W.D., Salih F., Morris N.A., Ragland J.T., Gough B., Schneider H., Neumann J.O., Hwang D.Y., Kantamneni P., James M.L., Freeman W.D., Rajajee V., Rao C.V., Nair D., Benner L., Meis J., Klose C., Kieser M., Suarez J.I., Schönenberger S., Seder D.B. Effect of Early vs Standard Approach to Tracheostomy on Functional Outcome at 6 Months Among Patients With Severe Stroke Receiving Mechanical Ventilation: The SETPOINT2 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2022;327(19):1899–1909. DOI: 10.1001/JAMA.2022.4798.
15. Buelow E., Bello González T.D.J., Fuentes S., de Steenhuijsen Piters W.A.A., Lahti L., Bayjanov J.R., Majoor E.A.M., Braat J.C., van Mourik M.S.M., Oostdijk E.A.N., Willems R.J.L., Bonten M.J.M., van Pas-

sel M.W.J., Smidt H., van Schaik W. Comparative gut microbiota and resistome profiling of intensive care patients receiving selective digestive tract decontamination and healthy subjects. Microbiome. 2017;5(1):88. DOI: 10.1186/S40168-017-0309-Z/FIGURES/3.

16. Campion M., Scully G.: Antibiotic Use in the Intensive Care Unit: Optimization and De-Escalation. J Intensive Care Med. 2018;33(12):647–655. DOI: 10.1177/0885066618762747.
17. Chorath K., Hoang A., Rajasekaran K., Moreira A. Association of Early vs Late Tracheostomy Placement With Pneumonia and Ventilator Days in Critically Ill Patients: A Meta-analysis. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2021;147(5):450–459. DOI: 10.1001/JAMAOTO.2021.0025.
18. Dahlgren A.F., Pan A., Lam V., Gouthro K.C., Simpson P.M., Salzman N.H., Nghiem-Rao T.H. Longitudinal changes in the gut microbiome of infants on total parenteral nutrition. Pediatr Res. 2019;86(1):107–114. DOI: 10.1038/s41390-019-0391-y.
19. De Franca S.A., Tavares W.M., Salinet A.S.M., Paiva W.S., Teixeira M.J. Early Tracheostomy in Severe Traumatic Brain Injury Patients: A Meta-Analysis and Comparison With Late Tracheostomy. Crit Care Med. 2020;48(4):e325–e331. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004239.
20. de Sire A., de Sire R., Curci C., Castiglione F., Wahli W. Role of Dietary Supplements and Probiotics in Modulating Microbiota and Bone Health: The Gut-Bone Axis. Cells. 2022;11(4):743. DOI: 10.3390/CELLS11040743.
21. Dickson R.P., Schultz M.J., Van Der Poll T., Schouten L.R., Falkowski N.R., Luth J.E., Sjoding M.W., Brown C.A., Chanderraj R., Huffnagle G.B., Bos L.D.J. Lung microbiota predict clinical outcomes in critically ill patients. Am J Respir Crit Care Med. 2020;201(5):555–563. DOI: 10.1164/rccm.201907-1487OC.
22. Ehrmann S., Barbier F., Demiselle J., Quenot J.-P., Herbrecht J.-E., Roux D., Lacherade J.-C., Landais M., Seguin P., Schnell D., Veinstein A., Gouin P., Lasocki S., Lu Q., Beduneau G., Ferrandiere M., Plantefève G., Dahyot-Fizelier C., Chebib N., Mercier E., Heuzé-Vourc'h N., Respaud R., Gregoire N., Garot D., Nay M.-A., Meziani F., Andreu P., Clere-Jehl R., Zucman N., Azaïs M.-A., Saint-Martin M., Gandonière C.S., Benzekri D., Merdji H., Tavernier E. Inhaled Amikacin to Prevent Ventilator-Associated Pneumonia. N Engl J Med. 2023;389(22):2052–2062. DOI: 10.1056/NEJMOA2310307.
23. Fierens J., Depuydt P.O., De Waele J.J. A Practical Approach to Clinical Antibiotic Stewardship in the ICU Patient with Severe Infection. Semin Respir Crit Care Med. 2019;40(4):435–446. DOI: 10.1055/S-0039-1693995.
24. Freedberg D.E., Zhou M.J., Cohen M.E., Annavajhala M.K., Khan S., Moscoso D.I., Brooks C., Whittier S., Chong D.H., Uhlemann A.C., Abrams J.A. Pathogen colonization of the gastrointestinal microbiome at intensive care unit admission and risk for subsequent death or infection. Intensive Care Med. 2018;44(8):1203–1211. DOI: 10.1007/s00134-018-5268-8.
25. Fromentin M., Ricard J.D., Roux D. Respiratory microbiome in mechanically ventilated patients: a narrative review. Intensive Care Med. 2021;47(3):292–306. DOI: 10.1007/s00134-020-06338-2.
26. Howard B.M., Kornblith L.Z., Christie S.A., Conroy A.S., Nelson M.F., Campion E.M., Callcut R.A., Calfee C.S., Lamere B.J., Fadrosh D.W., Lynch S., Cohen M.J. Characterizing the gut microbiome in trauma: Significant changes in microbial diversity occur early after severe injury. Trauma Surg Acute Care Open. 2017;2(1):e000108. DOI: 10.1136/tsaco-2017-000108.
27. Iapichino G., Callegari M.L., Marzorati S., Cigada M., Corbella D., Ferrari S., Morelli L. Impact of antibiotics on the gut microbiota of critically ill patients. J Med Microbiol. 2008;57(8):1007–1014. DOI: 10.1099/JMM.0.47387-0.
28. Ignacio J., Herreras G., Aguilar G., Gimenez M.-J., Aguilar L. Bugs, hosts and ICU environment: Countering pan-resistance in nosocomial microbiota and treating bacterial infections in the critical care setting Article in Revista espanola de quimioterapia: publicacion oficial de la Sociedad Espanola de Quimioterapia. 2013;26(4):312–31.
29. Johnstone J., Meade M., Lauzier F., Marshall J., Duan E., Dionne J. Effect of Probiotics on Incident Ventilator-Associated Pneumonia in Critically Ill Patients: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2021;326(11):1024–1033. DOI: 10.1001/JAMA.2021.13355.
30. Karakaya Z., Duyu M., Yersel M.N. 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. 2022;35(4):336–344. DOI: 10.1016/J.AUCC.2021.06.011.
31. Kisat M., Zarzaur B. Antibiotic Therapy in the Intensive Care Unit. Surgical Clinics of North America. 2022;102:159–167. DOI: 10.1016/J.SUC.2021.09.007.
32. Kitsios G.D., Yang H., Yang L., Qin S., Fitch A., Wang X.H., Fair K., Evankovich J., Bain W., Shah F., Li K., Methé B., Benos P. V., Morris A., McVerry B.J. Respiratory tract dysbiosis is associated with worse outcomes in mechanically ventilated patients. Am J Respir Crit Care Med. 2020;202:1666–1677. DOI: 10.1164/rccm.201912-2441OC.
33. Kollef M.H., Shorr A.F., Bassetti M., Timsit J.F., Micek S.T., Michelson A.P., Garnacho-Montero J. Timing of antibiotic therapy in the ICU. Crit Care. 2021;25(1):1–10. DOI: 10.1186/S13054-021-03787-Z/TABLES/1.

34. Kuznetsova Y., Zavyalova A., Dudurich V., Al-Hares M., Lisovskii O., Selikhanov B., Novikova V.P., Kravtsova K., Pak A., Ermachenko E., Lisitsa I., Ledentsova S. The microbiome of the stomach in children fed through a gastrostomy. In: World of Microbiome. Vienna. 2022:104–104.
35. Kyo M., Nishioka K., Nakaya T., Kida Y., Tanabe Y., Ohshimo S., Shime N. Unique patterns of lower respiratory tract microbiota are associated with inflammation and hospital mortality in acute respiratory distress syndrome. Respir Res. 2019;20(1):246. DOI: 10.1186/s12931-019-1203-y.
36. Lakbar I., De Waele J.J., Tabah A., Einav S., Martin-Loeches I., Leone M. Antimicrobial De-Escalation in the ICU: From Recommendations to Level of Evidence. Adv Ther. 2020;37(7):3083–3096. DOI: 10.1007/s12325-020-01390-2.
37. Lamarche D., Johnstone J., Zytaruk N., Clarke F., Hand L., Loukov D., Szamosi J.C., Rossi L., Schenck L.P., Verschoor C.P., McDonald E., Meade M.O., Marshall J.C., Bowdish D.M.E., Karachi T., Heels-Ansdell D., Cook D.J., Surette M.G. Microbial dysbiosis and mortality during mechanical ventilation: A prospective observational study. Respir Res. 2018;19(1):245. DOI: 10.1186/S12931-018-0950-5.
38. Leroue M.K., Harris J.K., Burgess K.M., Stevens M.J., Miller J.I., Sontag M.K., Sierra Y.L., Wagner B.D., Mourani P.M. Molecular analysis of endotracheal tube biofilms and tracheal aspirates in the pediatric intensive care unit. Adv Pediatr Res. 2017;4(3):14. DOI: 10.12715/apr.2017.4.14.
39. Li K., Zhu Q., Jiang F., Li H., Liu J., Yu T., Du Y., Yang L., He Z., Hu S. Monitoring microbial communities in intensive care units over one year in China. Science of The Total Environment. 2022;811:152353. DOI: 10.1016/J.SCITOTENV.2021.152353.
40. Litton E., Anstey M., Broadhurst D., Chapman A., Currie A., Ferrier J., Gummer J., Higgins A., Lim J., Manning L., Myers E., Orr K., Palermo A.M., Paparini A., Pellicano S., Raby E., Rammohan A., Regli A., Richter B., Salman S., Strunk T., Waterson S., Weight D., Wibrow B., Wood F. Early and sustained Lactobacillus plantarum probiotic therapy in critical illness: the randomised, placebo-controlled, restoration of gut microflora in critical illness trial (ROCIT). Intensive Care Med. 2021;47(3):307–315. DOI: 10.1007/S00134-020-06322-W/TABLES/4.
41. Mahmoodpoor A., Hamishehkar H., Asghari R., Abri R., Shadvar K., Sanaie S. Effect of a Probiotic Preparation on Ventilator-Associated Pneumonia in Critically Ill Patients Admitted to the Intensive Care Unit: A Prospective Double-Blind Randomized Controlled Trial. Nutrition in Clinical Practice. 2019;34(1):156–162. DOI: 10.1002/NCP.10191.
42. Mathieu E., Escribano-Vazquez U., Descamps D., Cherbuy C., Langella P., Riffault S., Remot A., Thomas M. Paradigms of Lung Microbiota Functions in Health and Disease, Particularly, in Asthma. Front Physiol. 2018;9:1168. DOI: 10.3389/fphys.2018.01168.
43. Mazzeffi M., Galvagno S., Rock C. Prevention of Healthcare-associated Infections in Intensive Care Unit Patients. Anesthesiology. 2021;135:1122–1131. DOI: 10.1097/ALN.0000000000004017.
44. Mehel D.M., Özdemir D., Çelebi M., Aydemir S., Akgül G., Özgür A. Classification of laryngeal injury in patients with prolonged intubation and to determine the factors that cause the injury. Am J Otolaryngol. 2020;41(3):102432. DOI: 10.1016/J.AMJOTO.2020.102432.
45. Pinheiro C.L.S., Lima F.P., Machado F.C., Santos S. de S., Malheiro A.R.X., Ataíde L.A., Figueiredo A.C.L. Oral and tracheal microbiota of pediatric and adolescent patients in an intensive care unit. Special Care in Dentistry. 2021;41(5):599–606. DOI: 10.1111/SCD.12602.
46. Sachdev M., Ready D., Brealey D., Ryu J.H., Bercades G., Nagle J., Borja-Boluda S., Agudo E., Petrie A., Suvan J., Donos N., Singer M., Needleman I. Changes in dental plaque following hospitalisation in a critical care unit: An observational study. Crit Care. 2013;17(5): R189. DOI: 10.1186/CC12878.
47. Schmitt F.C.F., Lipinski A., Hofer S., Uhle F., Nusshag C., Hackert T., Dalpke A.H., Weigand M.A., Brenner T., Boutin S. Pulmonary microbiome patterns correlate with the course of the disease in patients with sepsis-induced ARDS following major abdominal surgery. J Hosp Infect. 2020:S0195–6701(20)30203-6. DOI: 10.1016/j.jhin.2020.04.028.
48. Seinen J., Dieperink W., Mekonnen S.A., Lisotto P., Harmsen H.J.M., Hiemstra B., Ott A., Schultz D., Lalk M., Oswald S., Hammerschmidt S., de Smet A.M.G.A., van Dijl J.M.: Heterogeneous antimicrobial activity in broncho-alveolar aspirates from mechanically ventilated intensive care unit patients. Virulence. 2019;10:879–891. DOI: 10.1080/21505594.2019.1682797.
49. Shen L., Wang F., Shi J., Xu W., Jiang T., Tang H., Yu X., Yin H., Hu S., Wu X., Chan S.K., Sun J., Chang Q. Microbiological analysis of endotracheal aspirate and endotracheal tube cultures in mechanically ventilated patients. BMC Pulm Med. 2019;19(1):162. DOI: 10.1186/S12890-019-0926-3.
50. Shimizu K., Yamada T., Ogura H., Mohri T., Kiguchi T., Fujimi S., Asahara T., Yamada T., Ojima M., Ikeda M., Shimazu T. Synbiotics modulate gut microbiota and reduce enteritis and ventilator-associated pneumonia in patients with sepsis: a randomized controlled trial. Crit Care. 2018;22(1):239. DOI: 10.1186/S13054-018-2167-X.
51. Sindi A. The impact of tracheostomy delay in intensive care unit patients: a two-year retrospective cohort study. Eur J Med Res. 2022;27(1):132. DOI: 10.1186/S40001-022-00753-5.
52. Singer P., Blaser A.R., Berger M.M., Alhazzani W., Calder P.C., Casaer M.P., Hiesmayr M., Mayer K., Mon-

tejo J.C., Pichard C., Preiser J.C., van Zanten A.R.H., Oczkowski S., Szczeklik W., Bischoff S.C. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. Clinical Nutrition. 2019;38(1):48–79. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.08.037.

53. Szychowiak P., Villageois-Tran K., Patrier J., Timsit J.F., Ruppé É. The role of the microbiota in the management of intensive care patients. Ann Intensive Care. Springer. 2022;12(1):3. DOI: 10.1186/S13613-021-00976-5.
54. Takahashi N., Imaeda T., Nakada T.A., Oami T., Abe T., Yamao Y., Nakagawa S., Ogura H., Shime N., Matsushima A., Fushimi K. Short-versus long-course antibiotic therapy for sepsis: a post hoc analysis of the nationwide cohort study. J Intensive Care. 2022;10(1):49. DOI: 10.1186/s40560-022-00642-3.
55. Tan X.L., Liu H.Y., Long J., Jiang Z., Luo Y., Zhao X., Cai S., Zhong X., Cen Z., Su J., Zhou H. Septic patients in the intensive care unit present different nasal microbiotas. Future Microbiol. 2019;14(5):383–395. DOI: 10.2217/fmb-2018-0349.
56. Titov I., Wunderink R.G., Roquilly A., Gonzalez D.R., David-Wang A., Boucher H.W., Kaye K.S., Losada M.C., Du J., Tipping R., Rizk M.L., Patel M., Brown M.L., Young K., Kartsonis N.A., Butterton J.R., Paschke A., Chen L.F. A Randomized, Double-blind, Multicenter Trial Comparing Efficacy and Safety of Imipenem/Cilastatin/Relebactam Versus Piperacillin/Tazobactam in Adults With Hospital-acquired or Ventilator-associated Bacterial Pneumonia (RESTORE-IMI 2 Study). Clin Infect Dis. 2021;73(11):E4539–E4548. DOI: 10.1093/CID/CIAA803.
57. Tzialla C., Borghesi A., Serra G., Stronati M., Corsello G. Antimicrobial therapy in neonatal intensive care unit. Ital J Pediatr. 2015;41:1–6. DOI: 10.1186/S13052-015-0117-7/TABLES/1.
58. Villemure-Poliquin N., Costerousse O., Lessard Bonaventure P., Audet N., Lauzier F., Moore L., Zarychanski R., Turgeon A.F. Tracheostomy versus prolonged intubation in moderate to severe traumatic brain injury: a multicentre retrospective cohort study. Can J Anaesth. 2023;70(9):1516–1526. DOI: 10.1007/S12630-023-02539-7.
59. Zachariah P., Rozenberg F.D., Stump S., Moscoso D.I., Krishnamurthy G., Saiman L., Uhlemann A.C., Freedberg D.E. Evolution of the environmental microbiota of a new neonatal intensive care unit (NICU) and implications for infection prevention and control. Infect Control Hosp Epidemiol. 2021;42(2):156–161. DOI: 10.1017/ICE.2020.396.
60. Zakharkina T., Martin-Loeches I., Matamoros S., Povoa P., Torres A., Kastelijn J.B., Hofstra J.J., de Wever B., de Jong M., Schultz M.J., Sterk P.J., Artigas A., Bos L.D.J. The dynamics of the pulmonary microbiome during mechanical ventilation in the intensive care unit and the association with occurrence of pneumonia. Thorax. 2017;72(9):803–810. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2016-209158.
61. Zanza C., Romenskaya T., Thangathurai D., Ojetti V., Saviano A., Abenavoli L., Robba C., Cammarota G., Franceschi F., Piccioni A., Longhitano Y. Microbiome in Critical Care: An and Unknown Ally. Curr Med Chem. 2022;29(18):3179–3188. DOI: 10.2174/0929867326609210915115056.