



REVIEW



Ventilator-associated pneumonia among SARS-CoV-2 acute respiratory distress syndrome patients

*Jacopo Fumagalli^a, Mauro Panigada^a, Michael Klompas^{b,c},
and Lorenzo Berra^d*

Volume 28 • Number 1 • February 2022

ВЕНТИЛЯТОР-АССОЦИИРОВАННАЯ ПНЕВМОНИЯ ПРИ SARS- CoV-2 ОСТРОМ РЕСПИРАТОРНОМ ДИСТРЕСС СИНДРОМЕ

Перевод В.С. Гороховского



ВЕНТИЛЯТОР-АССОЦИИРОВАННАЯ ПНЕВМОНИЯ ПРИ SARS-CoV-2 ОСТРОМ РЕСПИРАТОРНОМ ДИСТРЕСС СИНДРОМЕ

Цель обзора

Мы провели систематический обзор литературы, чтобы обобщить имеющиеся данные о частоте, факторах риска и клинических характеристиках вентилятор-ассоциированной пневмонии (ВАП) у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких из-за острого респираторного дистресс-синдрома, ассоциированного с SARS-CoV-2 (С-ОРДС).

Последние данные

Было выявлено шестнадцать исследований (6484 пациента). Бактериальная коинфекция была редкостью на исходном уровне (<15%), но у значительной части пациентов после этого были положительные бактериальные исследования, что привело к диагнозу ВАП (диапазон 21–64%, средневзвешенное значение 50%). Диагностические критерии различались между исследованиями, но большинство признаков ВАП в значительной степени совпадают с признаками С-ОРДС, что затрудняет дифференциальную диагностику между бактериальной колонизацией и суперинфекцией. Большинство эпизодов ВАП были связаны с грамотрицательными бактериями. Отдельные случаи также были связаны с реактивацией вируса герпеса и легочным аспергиллезом. Потенциальные факторы, обуславливающие высокие показатели заболеваемости ВАП, включают иммунопаралич, длительную вентиляцию легких, воздействие иммунодепрессантов, нехватку персонала, упущения в процессах профилактики и гипердиагностику.

Резюме

Пациенты с COVID-19, которым требуется искусственная вентиляция легких по поводу ОРДС, имеют высокий риск (> 50%) развития ВАП, чаще всего из-за грамотрицательных бактерий. Необходима дальнейшая работа для выяснения специфических для заболевания факторов риска ВАП, стратегий профилактики и того, как лучше всего дифференцировать бактериальную колонизацию от суперинфекции.

Ключевые слова

острый респираторный дистресс-синдром, коронавирусная болезнь 2019, SARS CoV-2, вентилятор-ассоциированная пневмония



ВВЕДЕНИЕ

Врачи интенсивной терапии во всем мире сталкиваются с проблемой ведения пациентов с острой дыхательной недостаточностью из-за пневмонии, вызванной SARS CoV-2, и связанного с Covid острого респираторного дистресс-синдрома (С-ОРДС). Большинство патогенетических характеристик, клинических проявлений и стратегий лечения С-ОРДС сходны с ОРДС другой этиологии [1], но некоторые специфические особенности характеризуют клиническое течение С-ОРДС. В частности, многие центры сообщают о высокой частоте вентилятор-ассоциированной пневмонии (ВАП), осложняющей течение С-ОРДС. Растет объем литературы, характеризующей заболеваемость, факторы риска, диагностические признаки и адекватность лечения ВАП среди пациентов с С-ОРДС, подвергающихся искусственной вентиляции легких. В этой статье будет обобщена современная литература о ВАП у пациентов с С-ОРДС.

МЕТОДЫ

Мы использовали стратегию систематического поиска с использованием баз PubMed, EMBASE и Web of Science для всех исследований любого дизайна, посвященных ВАП у взрослых пациентов с С-ОРДС, которым требуется инвазивная искусственная вентиляция легких. Были включены только исследования с определением ВАП, основанным на рекомендациях Национальной сети безопасности здравоохранения Центров по контролю и профилактике заболеваний США или рекомендаций Европейского центра по контролю за заболеваниями [2–4]. Дополнительные статьи были найдены путем проверки списков литературы включенных статей.

КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ

- Показатели заболеваемости ВАП среди пациентов с С-ОРДС (> 50%) намного выше, чем допандемические показатели у пациентов без COVID-19, находящихся на искусственной вентиляции легких.
- Диагностика ВАП у пациентов с С-ОРДС очень сложна из-за значительного совпадения клинических признаков ОРДС, ВАП и общих осложнений, таких как отек легких или ателектаз.
- Возможные факторы, ответственные за повышенную частоту ВАП, включают иммунопаралич, длительную вентиляцию легких, воздействие иммунодепрессантов, нехватку персонала, упущения в процессах профилактики и гипердиагностику.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Мы выявили 16 исследований (2 исследования одной и той же когорты), включающих 6484 пациента с С-ОРДС, нуждающихся в инвазивной



искусственной вентиляции легких, подходящих для изучения заболеваемости, факторов риска и клинического течения пациентов, у которых развился хотя бы один эпизод ВАП (таблица 1). [5–7,8–11,12,13,15,16,17, 18,19–21]. Медиана периода наблюдения во включенных исследованиях составила 3 месяца (диапазон 1–12 месяцев), что согласуется с высокими показателями заполняемости отделений интенсивной терапии пациентами COVID-19 во всем мире.

ЧАСТОТА ВАП ПРИ ОСТРОМ РЕСПИРАТОРНОМ ДИСТРЕСС СИНДРОМЕ, АССОЦИИРОВАННОМ С КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Заболеваемость ВАП может быть выражена либо в виде пропорции (количество новых случаев ВАП/общее количество обследованных пациентов), либо в виде плотности заболеваемости (общее количество эпизодов ВАП/общее количество дней в зоне риска). Базовая плотность заболеваемости ВАП до COVID-19 широко варьировалась как внутри стран, так и между ними, но в среднем колебалась от 2 до 20 случаев на 1000 вентилятор-дней [22,23]. Среди причин варибельности заболеваемости признаются различия в структуре случаев, схемах ухода, кадровом обеспечении и, прежде всего, критериях наблюдения [24]. В некоторых группах населения показатели существенно выше; в одном исследовании, например, сообщалось о частоте встречаемости, по крайней мере, одного эпизода микробиологически подтвержденной бактериальной ВАП, равной 29% среди 339 пациентов с тяжелым ОРДС [25].

Частота ВАП среди пациентов с С-ОРДС в нашем обзоре также варьировала в широких пределах, от 21 до 64% (в среднем 50%). Только пять исследований (два многоцентровых и три одноцентровых) сообщили о плотности заболеваемости ВАП. Они варьировались от 18 до 45 эпизодов на 1000 дней на ИВЛ (в среднем 27 эпизодов на 1000 дней на ИВЛ) [11,12,16,20]. Gamberini и соавторы [8] определили ВАП с поздним началом как фактор, способствующий увеличению продолжительности ИВЛ, связанной с С-ОРДС. Во многих исследованиях также сообщалось о рецидивирующих эпизодах ВАП (до четырех эпизодов у одного пациента), несмотря на соответствующее антимикробное лечение. Первый эпизод ВАП обычно возникал между 8-м и 12-м днем после начала инвазивной искусственной вентиляции легких.

Общий уровень смертности среди всей популяции тяжелобольных пациентов с положительным результатом на SARS-CoV-2 колеблется от 30 до 40%. Средняя продолжительность ИВЛ составила 12-30 дней. В одном метаанализе, включавшем 20 исследований, проведенных в 12 странах, общий уровень смертности для пациентов с С-ОРДС, у которых развилась ВАП, составил 43% [26]. Это по сравнению с общим уровнем смертности 40–



55% среди пациентов с ОРДС, не страдающих COVID, с ВАП [27,28]. Предыдущие исследования, проведенные у пациентов, не страдающих COVID-19, показали, что относительная смертность от ВАП составляет около 10% [29].

МИКРОБИОЛОГИЯ

Микроорганизмы, вызывающие ВАП, также различаются между исследованиями. По данным исследований большинстве отделений преобладают грамотрицательные бактерии (> 70% в большинстве серий), за которыми следуют грамположительные микроорганизмы (в основном *Staphylococcus aureus*). Поскольку в большинстве случаев ВАП, связанная с COVID, диагностируется более чем через 7 дней после начала инвазивной искусственной вентиляции легких (поздняя ВАП), пациенты подвергаются повышенному риску воздействия штаммов бактерий с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ).

В ряде исследований сообщается о аспергиллезе легких, связанном с COVID-19 (КАЛА). Частота КАЛА колебалась от 4 до 30% [30,31] и варьировалась в зависимости от чувствительности диагностических тестов на аспергиллез и использования иммуносупрессивной терапии для COVID-19 (например, анти-ИЛ-6 и/или стероиды). Одно исследование, ограниченное Европой, оценило совокупную частоту возможной, вероятной и подтвержденной КАЛА у 15% пациентов ОРИТ с С-ОРДС [32]. Потенциальная клиническая значимость КАЛА была отмечена в исследовании Whiteetal [33], который сообщил о более чем 50% смертности среди пациентов с развитием КАЛА, при этом ни один из которых не получал противогрибковую терапию. Исследования не соответствовали критериям, принятым для диагностики КАЛА, поэтому невозможно количественно определить бремя лечения, связанное с КАЛА. Однако имеющиеся данные свидетельствуют о высокой распространенности аспергиллезной пневмонии среди пациентов в критическом состоянии с положительным результатом на SARS-CoV-2 по сравнению со всей популяцией пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии. Пациенты, пораженные КАЛА, демонстрируют высокий уровень смертности [34].

Также еще предстоит определить клинические последствия вирусной коинфекции. В настоящее время кажется, что большинство вирусных коинфекций не приводят к худшим результатам. Однако реактивация или коинфекция вирусом семейства *Herpesviridae* (например, цитомегаловирусом или вирусом простого герпеса) была описана даже при отсутствии иммуносупрессивных факторов [35,36]. Maes и соавторы [13] определяли вирусную нагрузку SARS-CoV-2 в бронхоальвеолярной жидкости у пациентов с С-ОРДС и сообщили, что 42% образцов были положительными на организмы *Herpesviridae*. Предыдущие исследования иммунокомпетентных пациентов в ОРИТ, не инфицированных SARS-CoV-2,



выявили связь между реактивацией цитомегаловируса и более плохими результатами [37]; однако остается неясным, играет ли реактивация цитомегаловируса причинную роль или это просто суррогатный показатель для выявления пациентов с тяжелым заболеванием. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения результатов и преимуществ противовирусной профилактики или лечения реактивации цитомегаловируса.

ФАКТОРЫ РИСКА ВЕНТИЛЯТОР-АССОЦИИРОВАННОЙ ПНЕВМОНИИ ПРИ СВЯЗАННОМ С COVID ОСТРОМ РЕСПИРАТОРНОМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМЕ

Высокой частоте ВАП, наблюдаемой у пациентов с С-ОРДС могут способствовать несколько элементов. Потенциальные факторы риска развития ВАП у пациентов с С-ОРДС схематично показаны на рис. 1.

Факторы риска, связанные с болезнью.

Три особенности С-ОРДС могут способствовать высокой зарегистрированной заболеваемости ВАП.

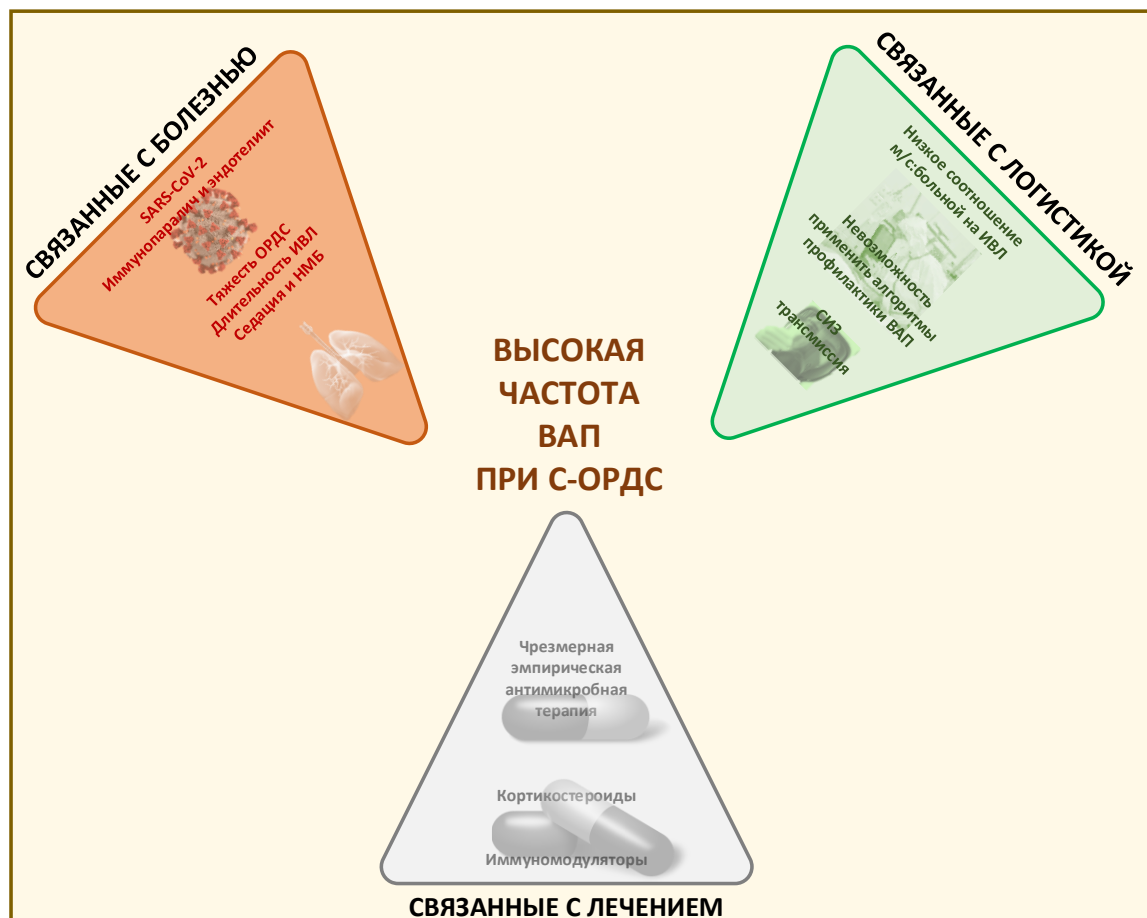


Рисунок 1 Факторы риска развития вентилятор-ассоциированной пневмонии у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом, связанным с COVID-19. Проиллюстрированы факторы риска, связанные с болезнью, лечением и логистикой пандемии, которые могли независимо или синергически способствовать высокой частоте ВАП, наблюдаемой среди пациентов с С-ОРДС, находящихся на ИВЛ. ОРДС - острый респираторный дистресс-синдром; ИВЛ - искусственная вентиляция легких; СИЗ - средства индивидуальной защиты; ВАП - вентилятор-ассоциированная пневмония.



Патогенез SARS-CoV-2

Инфекция SARS-CoV-2 связана с определенной степенью «иммунопаралича». Тяжесть пневмонии SARS-CoV-2 связана со степенью лимфопении и бременем синдрома высвобождения цитокинов, привлекающего Т-клетки в легочную ткань [38]. SARS-CoV-2 может инфицировать циркулирующие моноциты и макрофаги человека, приводя к гибели этих клеток, индуцируя тем самым иммунопаралич хозяина, что может способствовать прогрессированию инфекции SARS-CoV-2 [39]. Другие авторы предполагают, что воспаление эндотелия легочных сосудов и последующий тромбоз могут сделать паренхиму легкого благоприятным субстратом для роста бактерий и предотвратить проникновение противомикробных препаратов [40,41].

Тяжесть острого респираторного дистресс-синдрома

Пациенты, поступившие в отделение интенсивной терапии, которым требуется инвазивная искусственная вентиляция легких на фоне инфекции SARS-CoV-2, соответствуют критериям как минимум умеренного, но чаще тяжелого ОРДС в соответствии с берлинскими определениями. Среднее соотношение PaO_2/FiO_2 при госпитализации в ОРИТ среди проанализированных исследований составляло 95–170 мм рт.ст. Многим пациентам с заболеванием такой степени тяжести требуется высокий уровень седации, чтобы снизить потребление кислорода и повысить толерантность к ИВЛ. Другим также требуются нейромышечные блокаторы для обеспечения адекватной вентиляции и оксигенации. Оба этих фармакологических вмешательства обычно продолжаются намного дольше первых 48 часов после эндотрахеальной интубации, что увеличивает риск ВАП [42].

Среди методов терапии спасения от ОРДС положение лежа на животе широко используется у пациентов с С-ОРДС как для лечения гипоксемии, так и, возможно, для смягчения повреждения легких, вызванного вентилятором. Хотя положение на животе может улучшить отток секрета из полости рта, данные субанализа исследования PROSEVA показали, что положение на животе не снижает частоту ВАП [43].

Когда это было возможно, для лечения пациентов с наиболее тяжелыми случаями С-ОРДС, которые не реагировали на другие неотложные методы лечения, использовалась экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО). Grasselli и соавторы [44] показали, что частота ВАП составляет 35% у пациентов в критическом состоянии, перенесших вено-венозную ЭКМО. Исследование также показало, что ВАП у пациентов с ЭКМО связана с более длительным пребыванием в отделении интенсивной терапии и более низкой выживаемостью (40% у пациентов с ВАП по сравнению с 27% у других пациентов). Luut и соавторы [10] провели одноцентровый анализ, сравнивая характеристики 50 пациентов с ОРДС, связанным с COVID, и 45



пациентов с ОРДС, связанным с гриппом, на ЭКМО. Авторы сообщили, что у пациентов с С-ОРДС, нуждающихся в ЭКМО, при поступлении в отделение интенсивной терапии частота бактериальной коинфекции была ниже (18 против 40%), но выше частота ВАП (86 против 62%). В группе С-ОРДС ВАП рецидивировала у 79% пациентов, несмотря на соответствующую антимикробную терапию.

Пациенты с С-ОРДС, как правило, находятся на ИВЛ дольше, чем пациенты с ОРДС без COVID-19. Среди пациентов, включенных в исследование LUNG SAFE [45], крупное обсервационное исследование пациентов с ОРДС, собранное до пандемии COVID-19, средняя продолжительность искусственной вентиляции легких составляла 8 дней (межквартильный диапазон 4–15 дней), тогда как у пациентов с С-ОРДС требуется более длительных периодов ИВЛ, в среднем 10 дней (межквартильный диапазон 6–17 дней). Длительность ИВЛ является независимым фактором риска ВАП. Кроме того, тяжесть заболевания, количество и продолжительность приема кортикостероидов повышают риск миопатии критических состояний и длительной зависимости от искусственной вентиляции легких. Наконец, сама ВАП имеет тенденцию к увеличению продолжительности ИВЛ [8,1,14], что приводит к порочному кругу между продолжительностью ИВЛ, заболеваемостью ВАП и дальнейшим удлинением ИВЛ.

Диагностика вентилятор-ассоциированной пневмонии.

Между кардинальными клиническими признаками пневмонии SARS-CoV-2, ОРДС и бактериальной пневмонии существует существенное совпадение. Все эти состояния связаны с легочными инфильтратами, нарушением оксигенации, лихорадкой и аномальным количеством лейкоцитов. Дыхательные пути и эндотрахеальные трубки пациентов, находящихся на ИВЛ, быстро заселяются потенциально патогенными микроорганизмами, что часто приводит к получению положительных культур. Клинически это очень затрудняет дифференциальную диагностику между истинной бактериальной суперинфекцией и достоверными случаями ВАП и только бактериальной колонизацией, наложенной на ОРДС. Клиницисты должны преимущественно полагаться на изменения траектории для диагностики ВАП (новое и прогрессирующее ухудшение оксигенации, новая лихорадка, новый лейкоцитоз, изменение секреции), но даже эти динамические изменения неспецифичны и потенциально связаны с прогрессированием ОРДС, нелегочной инфекцией, тромбоемболическими осложнениями, жидкостными сдвигами и/или лекарственными реакциями, а не ВАП. Это делает вероятным, что оценки заболеваемости ВАП, основанные главным образом на новых положительных культурах, завышают ее истинную частоту.

Таблица 1. Вентилятор-ассоциированная пневмония при ОРДС SARS-CoV-2: клинические исследования

| Первый автор | Ссылка | Тип Исследования | Страна | Число больных | PaO ₂ / FiO ₂ (ммHg) при поступлении | Частота ВАП % | время до развития ВАП (дни) | Длительность ИВЛ (дни) | Летальность (%) | Критерии ВАП | Патогены |
|-------------------|---------|------------------|-------------------|---------------|------------------------------------------------------------|---------------|-----------------------------|------------------------|-----------------|----------------------------------|----------------------------|
| Bardi | [5] | SR | Испания | 140 | 124 [69-156] | 21 | - | - | 36 | NHSN-CDC 2008 | PsAe 38% StAu 24% |
| Razazi | [6] | SR | Франция | 90 | 120 [92-163] | 64 | 8 [5-121] | 30 [19-451] | 40 | ECDC | GN 72% GNNF 41% GP 3% |
| Buetti | [7] | SR | Швейцария | 48 | - | 69 | - | - | 25 | - | - |
| Gamberini | [8] | MP | Италия (15 ОРИТ) | 391 | 94 [75-119] | 65 | > 7 | 14 [9-191] | 36 | ECDC | — |
| Schmidt | [9] | MP | Европа (149 ОРИТ) | 2101 | 154 [106-223] | 58 | - | 12 [7-171] | 31 | ECDC | - |
| Luyt | [10] | SR | Франция | 50 | — | 85 | 10 [8-161] | 45 [27-621] | 34 | ECDC | GN 70% PsAe 37% |
| Grasselli | [11] | MR | Италия (8 ОРИТ) | 774 | 123 [90-174] | 50 | 12 [7-211] | 24 [14-391] | 30 | ECDC | GN 64% GP 36% |
| Blonz | [12] | SR | Франция | 188 | 150 (±63) | 49 | 10 | 22 (±16) | 28 | ECDC | GN 50% PsAE 15% StAu 14% |
| Maes | [13] | SR | Великобритания | 81 | - | 48 | 9 | 14 [10-231] | 38 | ECDC | GN 70% PsAe 10% StAu 8% |
| Nseir/Rouze | [14,15] | MR | Европа (36 ОРИТ) | 568 | - | 51 | 9 [6-131] | 15 [9-231] | 29 | ATS/IDSA 2005 | GN >80% PsAe 25% StAu 13% |
| Giacobbe | [16] | MR | Италия (9 ОРИТ) | 586 | - | 29 | 10 [6-171] | - | 46 | ECDC | PsAe 35% StAu 23% Kleb 19% |
| Moretti | [17] | SR | Бельгия | 39 | 172 [153-235] | 54 | 12 [7-191] | 21 [10-311] | 44 | NHSN-CDC 2017 | GN >85% PsAe 18% StAu 7% |
| Llitjos | [18] | MR | Франция (7 ОРИТ) | 176 | - | 52 | 9 [6-141] | 17 [10-281] | 31 | CPIS ^a | GN 70% GNNF 20% GP 28% |
| Suarez-de-la-Rica | [19] | SR | Испания | 107 | - | 33 | - | - | 69 | NHSN-CDC 2017 | PsAe 31% StAu 23% Kleb 26% |
| Pickens | [20] | SP | США | 179 | - | 44 | 11 | 13 (18.5) | 19 | Clinical Criteria & Microbiology | GN -50% GP -50% |
| Roger | [21] | MP | Франция (29 ОРИТ) | 966 | 112 [81-159] | 43 | - | - | 18 | ECDC | - |

Данные выражаются либо как медиана [IQR], либо как среднее значение (SD). ATS - Американское торакальное общество; CPIS – Клиническая Шкала Легочной Инфекции ; ECDC, Европейский центр контроля заболеваний; GN -грамотрицательные; GNNF - грамотрицательные неферментирующие; GP, грамположительные; IDSA, Американское общество инфекционистов; Kleb - клебсиелла; MP - многоцентровое проспективное; MR – многоцентровое ретроспективное; MV- механическая вентиляция; NHSN-CDC, Центр национальной сети безопасности здравоохранения по контролю заболеваний; PaO₂/FiO₂, отношение парциального давления кислорода к доле вдыхаемого кислорода; PsAe, синегнойная палочка, SR – одноцентровое ретроспективнѣт; StAu - золотистый стафилококк; VAP вентилятор-ассоциированная пневмония. а Подозрение на VAP основано на CPIS выше 6 баллов; при подозрении на ОРИТ ассоциированную пневмонию проводили полуколичественный анализ БАЛ или трахеобронхиального аспирата



Факторы риска, связанные с лечением.

Чрезмерная эмпирическая антимикробная терапия.

Воздействие противомикробной терапии связано со сдвигом комменсальной флоры пациентов в сторону более патогенных организмов. Кроме того, противомикробные препараты оказывают селекционное давление, способствуя появлению бактериальных штаммов с МЛУ.

Предполагалось, что азитромицин обладает противовирусной активностью против SARS-CoV-2 в первые месяцы пандемии, и поэтому его широко назначали как амбулаторные, так и стационарные медицинские работники пациентам с возможным или подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2. С тех пор данные рандомизированных контролируемых исследований продемонстрировали бесполезность азитромицина для уменьшения продолжительности симптомов SARS-CoV-2 и риска госпитализации [46]. Кроме того, в первые месяцы пандемии Кампания «Выживем при сепсисе» [47] предлагала эмпирическую антибактериальную терапию пациентам с тяжелым С-ОРДС для лечения/предотвращения бактериальной инфекции. Соответственно, во многих когортах уровень антимикробной терапии во время госпитализации в ОРИТ очень высок (> 90%), несмотря на отсутствие доказательств бактериальной коинфекции [48-51].

Среди исследований, включенных в настоящий обзор, зарегистрированная частота бактериальной коинфекции при поступлении была низкой и колебалась от 1 до 21% [11,18,20] с преобладанием грамположительных микроорганизмов, включая *Streptococcus spp.* и метициллин-чувствительный *S. aureus* [20]. Rouze и соавторы [52] провели крупномасштабное (> 1000 пациентов) сравнение вирусно-бактериальной коинфекции у пациентов с дыхательной недостаточностью из-за SARS-CoV-2 и вируса гриппа. Тяжесть заболевания была одинаковой между группами: около 70% пациентов были интубированы в течение 48 часов после госпитализации, а высокий процент (85–90%) пациентов получил эмпирическую антимикробную терапию в обеих группах. Бактериальная коинфекция была выявлена у 10 и 33% пациентов соответственно в группах SARS-CoV-2 и гриппа.

Таким образом, текущие литературные данные не поддерживают использование антибиотикотерапии широкого спектра действия при поступлении в ОРИТ у пациентов с С-ОРДС исключительно на основании тяжести заболевания без признаков бактериальной коинфекции.

Использование кортикостероидов и иммуномодулирующих препаратов

После публикации исследования RECOVERY [53] и подтверждения его результатов в последующем мета-анализе [54] системное введение стероидов стало основой лечения С-ОРДС у пациентов, нуждающихся в респираторной поддержке, от только дополнительного кислорода до инвазивная механическая вентиляция легких. Использование стероидов иногда называют фактором риска развития ВАП. Однако в исследовании CoDEX сообщалось о



более короткой продолжительности ИВЛ среди пациентов, получавших высокие дозы дексаметазона, и аналогичной частоте ВАП (13%) по сравнению с пациентами, получавшими стандартную терапию [55]. В литературе по С-ОРДС нет доказательств того, что терапия кортикостероидами связана с увеличением частоты ВАП.

Иммуносупрессивная терапия (в частности, антагонисты ИЛ-6) также была предложена и протестирована в качестве потенциальной стратегии для модуляции непропорциональной воспалительной реакции, вызванной инфекцией SARS-CoV-2. Антагонисты ИЛ-6 вызывают временное, но длительное (около 4 недель) иммуносупрессивное состояние, которое может способствовать возникновению бактериальных суперинфекций, таких как ВАП. Учитывая противоречивость данных о результатах лечения пациентов, получавших анти-ИЛ-6, рабочая группа ВОЗ REACT недавно опубликовала проспективный метаанализ опубликованных данных и текущих исследований [56]. Этот анализ предположил возможную пользу лечения антагонистами ИЛ-6 среди пациентов, госпитализированных с С-ОРДС, уменьшая как потребность в инвазивной искусственной вентиляции легких, так и смертность через 28 дней.

Однако, как только пациентам выполняется интубация трахеи, вероятно, что уже нет никакой пользы от начала терапии антагонистами ИЛ-6. Требуются более точные данные, чтобы понять влияние антагонистов ИЛ-6 на пациентов во время искусственной вентиляции легких.

Факторы риска пандемии, связанные с логистикой

Кадровое обеспечение

Пандемия SARS-CoV-2 быстро распространилась на несколько стран, переполнив возможности больниц во многих регионах [57]. Многие системы здравоохранения были не доукомплектованы кадрами и не могли обеспечить эффективное реагирование на пандемию. Дисбаланс между рабочей нагрузкой и ресурсами, а также сокращение персонала могут повлиять на результаты лечения пациентов, а стратегии профилактики инфекционных заболеваний могут быть непреднамеренно упущены [58]. Перед самой последней пандемией Schwab и соавторы [59] выявили линейную отрицательную связь между соотношением числа медсестер и пациентов, находящихся на ИВЛ, и риском возникновения внутрибольничных инфекций (инфекции кровотока и ВАП).

Стандарты.

Предыдущая литература продемонстрировала эффективность сочетания ряда профилактических мер для снижения заболеваемости ВАП, включая регулярную гигиену рук, использование неинвазивной вентиляции, приподнятое изголовье, ежедневное прекращение седации и оценку готовности к отлучению от ИВЛ, регулярный уход за полостью рта,



поддержание давления в эндотрахеальной манжете не менее 20 см вод. ст., удаление конденсата из контуров ИВЛ, недопущение перерастяжения желудка, избегание средств, подавляющих желудочную секрецию, и использование стерильной воды для промывания респираторного оборудования. Действительно, стандарты для профилактики ВАП не требуют высоких технологий и имеют низкую стоимость, но они могут оказать существенное влияние на уровень ВАП. Однако в условиях неадекватного соотношения числа медсестер и пациентов с ИВЛ, использования неопытного персонала и возможной нехватки средств индивидуальной защиты вполне вероятно, что внедрение и оптимизация стандартов профилактики ВАП будет неэффективным. При этом даже в центрах с достаточными ресурсами уровень ВАП может быть высоким. Blonz и соавторы [12], например, проанализировали заболеваемость ВАП у пациентов с С-ОРДС в отделении интенсивной терапии с адекватной вместимостью по отношению к количеству коек и адекватным соотношением медсестра/пациент. Несмотря на адекватность ОРИТ и кадрового потенциала, авторы выявили 50%-ную частоту по крайней мере одного микробиологически подтвержденного эпизода ВАП.

ДИАГНОСТИКА ВЕНТИЛЯТОР-АССОЦИИРОВАННОЙ ПНЕВМОНИИ ПРИ ОСТРОМ РЕСПИРАТОРНОМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМЕ, СВЯЗАННОМ С COVID

Диагностика ВАП у пациентов с С-ОРДС представляет собой серьезную проблему. Обнаружение новых инфильтратов поверх исходных инфильтратов пациентов необъективно, и часто очень трудно понять, следует ли приписывать изменения инфильтрации прогрессированию ОРДС, отеку легких, ателектазу или пневмонии. Клиницистам рекомендуется учитывать сопутствующие клинические признаки и траектории пациентов, признавая, что они также не являются ни чувствительными, ни специфичными. Терапия кортикостероидами или ЭКМО могут маскировать гипертермию и другие воспалительные изменения. Мы рекомендуем микробиологическое исследование у пациентов с рядом сопутствующих, новых, прогрессирующих и стойких признаков, таких как новая лихорадка после периода нормотермии, сопровождающаяся ухудшением оксигенации, новой гипотензией, новым лейкоцитозом и увеличением секреции дыхательных путей. По отдельности эти признаки не являются диагностическими, но если они присутствуют и сохраняются, целесообразно провести антимикробную терапию коротким курсом.

С точки зрения вентиляции развитие ВАП характеризуется нарастанием внутрилегочного шунта, обычно потребного в увеличении ПДКВ или фракции вдыхаемого кислорода, так и/или увеличением доли мертвого пространства, измеряемой как увеличение вентиляционного отношения (минутная вентиляция к артериальному pCO_2) и/или снижение податливости



легких. Тщательный ежедневный мониторинг газообмена и механики легких может привести к своевременному выявлению легочной суперинфекции. Прокальцитонин (ПКТ) часто используется в качестве биохимического маркера для выявления бактериальной суперинфекции, но точность этого анализа в этих условиях ограничена. В исследованиях с самого начала пандемии [60,61] сообщалось о низких уровнях ПКТ ($<0,5$ нг/мл) у пациентов с С-ОРДС при поступлении в ОРИТ. Однако пациенты с тяжелым С-ОРДС могут иметь высокие уровни ПКТ без бактериальной коинфекции [62]. Вариации уровней ПКТ могут быть сглажены во время вирусной инфекции из-за вызванного вирусом высвобождения интерферона- γ , что ограничивает полезность ПКТ для выявления бактериальной инфекции [63]. Интересно, что Rouze` и соавторы [52], исследуя частоту коинфекции среди С-ОРДС и ОРДС, связанного с гриппом, обнаружили, что прокальцитонин был незначительно выше у пациентов, коинфицированных SARS-CoV-2 и бактериями [0,9 (0,3–4,3) по сравнению с 0,5 (0,2–1,5)], но меньше по сравнению с теми, кто был коинфицирован гриппом и бактериями [6,4 (1,4–50,2) против 1,5 (0,5–9,8)].

ДИАГНОСТИКА ВЕНТИЛЯТОР-АССОЦИИРОВАННОЙ ПНЕВМОНИИ ПРИ ОСТРОМ РЕСПИРАТОРНОМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМЕ, СВЯЗАННОМ С COVID

Основой лечения ВАП остаются своевременное и адекватное назначение антибиотиков. Оптимальная информация относительно их использования обеспечивается при заборе образцов из нижних дыхательных путей с помощью бронхоальвеолярного лаважа или эндотрахеального аспирата. Эмпирическая терапия без посева, вероятно, приведет к чрезмерному использованию антибиотиков [20]. Пациенты с С-ОРДС и ВАП подвержены высокому риску инфицирования возбудителями с МЛУ из-за длительной госпитализации и частого воздействия противомикробных препаратов. Следовательно, у клиницистов должен быть низкий порог для терапии препаратами широкого спектра действия, основанный на местной экологии, продолжительности госпитализации и предшествующих микробиологических исследованиях пациентов. Для пациентов с признаками септического шока следует рассмотреть возможность эмпирической комбинированной терапии и/или использования цефалоспоринов-ингибиторов бета-лактамаз нового поколения или карбапенема-ингибитора бета-лактамаз для увеличения вероятности активного стартового охвата возможных возбудителей. Высокая частота рецидивов ВАП поднимает вопрос о возможных преимуществах продления лечения антибиотиками более 7 дней; однако нам неизвестны данные, подтверждающие эту гипотезу. Тенденции уровней ПКТ не имеют значения для определения времени начала и отмены антибактериальных препаратов при С-ОРДС.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты, у которых развился ОРДС после заражения SARS-CoV-2 и которым требуется инвазивная искусственная вентиляция легких, подвергаются высокому риску (> 50%) развития по крайней мере одного эпизода ВАП на протяжении их критического состояния. ВАП может быть вызвана различными грамположительными и грамотрицательными бактериями в зависимости от географического положения. Заболевание, лечение, диагностические проблемы и факторы риска, связанные с характером пандемии, — все это способствовало высокой частоте ВАП у пациентов с С-ОРДС. Несмотря на недавние многообещающие исследования, текущие критерии диагностики и стратегии лечения в значительной степени отражают те, которые были приняты еще в эпоху до SARS-CoV-2.

Благодарности

Мы благодарим всех врачей, медсестер и персонал больницы, которые каждый день делают возможным лечение тяжелых больных. Мы благодарим веб-сайт BioRender.com за техническую поддержку статистической обработки.

Литература

1. Grasselli G, Tonetti T, Protti A, et al. collaborators. Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: a multicentre prospective observational study. *Lancet Respir Med* 2020; 8:1201–1208.
2. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of healthcare-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* 2008; 36:309–332.
3. Plachouras D, Lepape A, Suetens C. ECDC definitions and methods for the surveillance of healthcare-associated infections in intensive care units. *Intensive Care Med* 2018; 44:2216–2218.
4. Spalding MC, Cripps MW, Minshall CT. Ventilator-associated pneumonia: new definitions. *Crit Care Clin* 2017; 33:277–292.
5. Bardi T, Pintado V, Gomez-Rojo M, et al. Nosocomial infections associated to COVID-19 in the intensive care unit: clinical characteristics and outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2021; 40:495–502.
6. Razazi K, Arrestier R, Haudebourg AF, 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; 24:699.
7. Buetti N, Mazzuchelli T, Lo Priore E, et al. Early administered antibiotics do not impact mortality in critically ill patients with COVID-19. *J Infect* 2020; 81:e148–e149.
8. Gamberini L, Tonetti T, Spadaro S, et al. ICU-RER COVID-19 Collaboration. Factors influencing liberation from mechanical ventilation in coronavirus disease 2019: multicenter observational study in fifteen Italian, ICUs. *J Intensive Care* 2020; 8:80.



9. COVID-ICU Group on behalf of the REVA Network and the COVID-ICU Investigators: clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2021; 47:60–73.
10. Luyt C-E, Sahnoun T, Gautier M, et al. Ventilator-associated pneumonia in patients with SARS-CoV-2-associated acute respiratory distress syndrome requiring ECMO: a retrospective cohort study. *Ann Intensive Care* 2020; 10:158.
11. Grasselli G, Scaravilli V, Mangioni D, et al. Hospital-acquired infections in critically ill patients with COVID-19. *Chest* 2021; 160:454–465.
12. Blonz G, Kouatchet A, Chudeau N, et al. Epidemiology and microbiology of ventilator-associated pneumonia in COVID-19 patients: a multicenter retrospective study in 188 patients in an un-inundated French region. *Crit Care* 2021; 25:72.
13. Maes M, Higginson E, Pereira-Dias J, et al. Ventilator-associated pneumonia in critically ill patients with COVID-19. *Crit Care* 2021; 25:25.
14. Nseir S, Martin-Loeches I, Povoia P, et al. coVAPid study group. Relationship between ventilator-associated pneumonia and mortality in COVID-19 patients: a planned ancillary analysis of the coVAPid cohort. *Crit Care* 2021; 25:177.
15. Rouzé A, Martin-Loeches I, Povoia P, et al. coVAPid study Group. Relationship between SARS-CoV-2 infection and the incidence of ventilator-associated lower respiratory tract infections: a European multicenter cohort study. *Intensive Care Med* 2021.
16. Giacobbe DR, Battaglini D, Enrile EM, et al. Incidence and prognosis of ventilator-associated pneumonia in critically ill patients with COVID-19: a multicenter study. *JCM* 2021; 10:555.
17. Moretti M, Van Laethem J, Minini A, et al. Ventilator-associated bacterial pneumonia in coronavirus 2019 disease, a retrospective monocentric cohort study. *J Infect Chemother* 2021; 27:826–833.
18. Llitjos J-F, Bredin S, Lascarrou J-B, et al. Increased susceptibility to intensive care unit-acquired pneumonia in severe COVID-19 patients: a multicentre retrospective cohort study. *Ann Intensive Care* 2021; 11:20.
19. Suarez-de-la-Rica A, Serrano P, de-la-Oliva R, et al. Secondary infections in mechanically ventilated patients with COVID-19: an overlooked matter? *Rev Esp Quimioter* 2021; 34:330–336.
20. Pickens CO, Gao CA, Cuttica MJ, et al. NU COVID Investigators. Bacterial superinfection pneumonia in patients mechanically ventilated for COVID-19 pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 204:921–932.
21. Roger C, Collange O, Mezzarobba M, et al. AZUREA group. French multicentre observational study on SARS-CoV-2 infections intensive care initial management: the FRENCH CORONA study. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2021; 40:100931.
22. Koulenti D, Tsigou E, Rello J. Nosocomial pneumonia in 27 ICUs in Europe: perspectives from the EU-VAP/CAP study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017; 36:1999–2006.
23. Li Bassi G, Panigada M, Ranzani OT, et al. Gravity-VAP Network. Randomized, multicenter trial of lateral Trendelenburg versus semirecumbent body position for the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2017; 43:1572–1584.
24. Klompas M. What can we learn from international ventilator-associated pneumonia rates?*. *Crit Care Med* 2012; 40:3303–3304.
25. Forel J-M, Voillet F, Pulina D, et al. Ventilator-associated pneumonia and ICU mortality in severe ARDS patients ventilated according to a lung-protective strategy. *Crit Care* 2012; 16:R65.
26. Ippolito M, Misseri G, Catalisano G, et al. Ventilator-associated pneumonia in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Antibiotics (Basel)* 2021; 10:545.



27. Papazian L, Klompas M, Luyt C-E. Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review. *Intensive Care Med* 2020; 46:888–906.
28. Chastre J, Trouillet JL, Vuagnat A, et al. Nosocomial pneumonia in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157 (4 pt 1):1165–1172.
29. Melsen WG, Rovers MM, Koeman M, et al. Estimating the attributable mortality of ventilator-associated pneumonia from randomized prevention studies*. *Crit Care Med* 2011; 39:2736–2742.
30. Lamoth F, Glampedakis E, Boillat-Blanco N, et al. Incidence of invasive pulmonary aspergillosis among critically ill COVID-19 patients. *Clin Microbiol Infect* 2020; 26:1706–1708.
31. Bartoletti M, Pascale R, Cricca M, et al. PREDICO study group. Epidemiology of invasive pulmonary aspergillosis among COVID-19 intubated patients: a prospective study. *Clin Infect Dis* 2020; ciaa1065[Epub ahead of print].
32. Prattes J, Wauters J, Giacobbe DR, et al. Diagnosis and treatment of COVID-19 associated pulmonary aspergillosis in critically ill patients: results from a European confederation of medical mycology registry. *Intensive Care Med* 2021; 47:1158–1160.
33. White PL, Dhillon R, Cordey A, et al. A National Strategy to Diagnose Coronavirus Disease 2019-Associated Invasive Fungal Disease in the Intensive Care Unit. *Clin Infect Dis* 2021; 73:e1634–e1644.
34. Lahmer T, Kriescher S, Herner A, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with severe COVID-19 pneumonia: results from the prospective AspCOVID-19 study. *PLoS One* 2021; 16:e0238825.
35. Coisel Y, Bousbia S, Forel J-M, et al. Cytomegalovirus and herpes simplex virus effect on the prognosis of mechanically ventilated patients suspected to have ventilator-associated pneumonia. *PLoS One* 2012; 7:e51340.
36. Chiche L, Forel J-M, Roch A, et al. Active cytomegalovirus infection is common in mechanically ventilated medical intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2009; 37:1850–1857.
37. Limaye AP, Kirby KA, Rubenfeld GD, et al. Cytomegalovirus reactivation in critically ill immunocompetent patients. *JAMA* 2008; 300:413–422.
38. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science* 2020; 368:473–474.
39. Boumaza A, Gay L, Mezouar S, et al. Monocytes and macrophages, targets of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: the clue for coronavirus disease 2019 immunoparalysis. *J Infect Dis* 2021; 224:395–406.
40. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383:120–128.
41. Leisman DE, Deutschman CS, Legrand M. Facing COVID-19 in the ICU: vascular dysfunction, thrombosis, and dysregulated inflammation. *Intensive Care Med* 2020; 46:1105–1108.
42. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, et al. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371:126–134.
43. Ayzac L, Girard R, Baboi L, et al. Ventilator-associated pneumonia in ARDS patients: the impact of prone positioning. A secondary analysis of the PROSEVA trial. *Intensive Care Med* 2016; 42:871–878.
44. Grasselli G, Scaravilli V, Di Bella S, et al. Nosocomial infections during extracorporeal membrane oxygenation: incidence, etiology, and impact on patients' outcome. *Crit Care Med* 2017; 45:1726–1733.



45. Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. LUNG SAFE Investigators, ESICM Trials Group. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA* 2016; 315:788–800.
46. Oldenburg CE, Pinsky BA, Brogdon J, et al. Effect of oral azithromycin vs placebo on COVID-19 symptoms in outpatients with SARS-CoV-2 infection: a randomized clinical trial. *JAMA* 2021; 326:490.
47. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, et al. Surviving sepsis campaign: guidelines on the management of critically ill adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Crit Care Med* 2020; 48:e440–e469.
48. Argenziano MG, Bruce SL, Slater CL, et al. Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: retrospective case series. *BMJ* 2020; 369:m1996.
49. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, et al. Bacterial and fungal coinfection in individuals with coronavirus: a rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin Infect Dis* 2020; 71:2459–2468.
50. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet* 2020; 395:1763–1770.
51. Du R-H, Liu L-M, Yin W, et al. Hospitalization and critical care of 109 decedents with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Ann Am Thorac Soc* 2020; 17:839–846.
52. Rouze A, Martin-Loeches I, Pova P, et al. coVAPid study group. Early bacterial identification among intubated patients with COVID-19 or influenza pneumonia: a European Multicenter Comparative Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 204:546–556.
53. Horby P, Lim WS, et al. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with covid-19. *N Engl J Med* 2021; 384:693–704.
54. Sterne JAC, Murthy S, et al. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *JAMA* 2020; 324:1330–1341.
55. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, et al. COALITION COVID-19 Brazil III Investigators. Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: the CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020; 324:1307–1316.
56. Domingo P, Mur I, et al. The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association between administration of IL-6 antagonists and mortality among patients hospitalized for COVID-19: a meta-analysis. *JAMA* 2021; 326:499–518.
57. Nacoti M, Ciocca A, Brambillasca P, et al. A community-based model to the COVID-19 humanitarian crisis. *Front Cell Infect Microbiol* 2021; 11:639579.
58. Kadri SS, Sun J, Lawandi A, et al. Association between caseload surge and COVID-19 survival in 558 U.S. hospitals, March to August 2020. *Ann Intern Med* 2021; 174:1240–1251.
59. Schwab F, Meyer E, Geffers C, et al. Understaffing, overcrowding, inappropriate nurse:ventilated patient ratio and nosocomial infections: which parameter is the best reflection of deficits? *J Hosp Infect* 2012; 80:133–139.
60. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA* 2020; 323:1574–1581.



61. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382:1708–1720.
62. Heer RS, Mandal AK, Kho J, et al. Elevated procalcitonin concentrations in severe Covid-19 may not reflect bacterial co-infection. *Ann Clin Biochem* 2021; 58:520–527.
63. Gilbert DN. Use of plasma procalcitonin levels as an adjunct to clinical microbiology. *J Clin Microbiol* 2010; 48:2325–2329.