

Грицько Р. Ю. кандидат медичних наук, доктор наук державного управління,
доцент кафедри інфекційних хвороб
Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького
м. Львів, Україна

ДОЦІЛЬНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ АНТИБІОТИКІВ У ПАЦІЄНТІВ, ІНФІКОВАНИХ SARS-COV-2 (ЗА МАТЕРІАЛАМИ NICE ВЕЛИКОБРИТАНІЇ ЩОДО ЛІКУВАННЯ COVID-19, 2021)

Антибіотикопрофілактика та/чи антибіотикотерапія при пневмонії викликаній SARS-CoV-2 (а також іншими вірусними чи грибковими збудниками) не доцільною, так як антибіотики неефективними в боротьбі з вірусами та грибами, а їх неадекватне застосування може призвести до розвитку антибіотикорезистентності мікроорганізмів та таких ускладнень як: неспецифічний виразковий коліт, алергічні реакції, грибкові інфекції, інфекції викликані *Clostridium difficile*, пролонговані сегменти Q-T на ЕКГ. Також використання антибіотиків широкого спектру дії у пацієнтів літнього віку із супутньою патологією при COVID-19, може посилити їх і так високу схильність до приєднання супутніх бактеріальних інфекцій, викликаних стійкими патогенами [1].

Приєднання бактеріальної інфекції у людей, інфікованих SARSCoV-2 доволі рідкісним явищем і складає менше 8% хворих, а серед госпіталізованих ця частка становить близько 0,1%. Більш імовірним розвиток супутньої інфекційної хвороби серед хворих, що тривало перебували в умовах стаціонару, а також серед пацієнтів з імунодефіцитними станами. Варто зазначити, що тип та частота розвитку ко-інфекцій залежить ще від низки додаткових факторів таких, як пора року, наявність карантинних умов і т.д.

Діагностика вторинної пневмонії. З метою полегшення диференціальної діагностики пневмоній, спричинених різними збудниками, та визначення подальшого плану лікування пацієнтів, зокрема для встановлення доцільності прийому антибіотиків, запропоновано перелік лабораторних та інструментальних досліджень: Загальний аналіз крові з лейкоцитарною формулою. Візуалізаційні методи дослідження (рентген, КТ або УЗД органів грудної клітки); Бактеріологічне дослідження крові та виділень з дихальних шляхів (наприклад, мокротиння або аспірат трахеї). Дослідження сечі на предмет виявлення пневмококових антигенів. ПЛР-дослідження зішкрібків отриманих з носа та глотки. Збільшення сироваткового рівня С-реактивного білка (СРБ) спостерігається як при вірусній, так і при бактеріальній пневмонії,

тому його дослідження не інформативним в плані диференціальної діагностики. З іншого боку, низький рівень СРБ свідчить про те, що бактеріальна інфекція малоймовірна. Також даний показник нема потреби визначати з метою виявлення вторинної бактеріальної інфекції у осіб, які проходять імуносупресивну терапію.

Визначення рівня прокальцитоніну (РСТ) в сироватці крові може бути корисним для виявлення етіологічного чинника, проте на даний момент не достатньо даних про користь рутинного дослідження рівня РСТ для підтвердження доцільності антибіотикотерапії у конкретного пацієнта. Також варто пам'ятати, що рівень РСТ може підвищуватись в наступних випадках: новонароджені (<48 год – фізіологічно); перші дні після значних травм, опіків, великого хірургічного втручання; медикаментозне лікування, яке діє на прозапальний каскад: терапія антитілами до альфа-ФНП, ІЛ-2, глобулінами анти лімфоцитів і т.п.; пацієнти з тривалим або тяжким кардіогенним, тепловим, геморагічним шоками, раком щитоподібної залози, міжклітинною легеневою карциномою та карциномою бронхів, тривалою аномально тяжкою органною перфузією [11].

Особливості антибіотикотерапії пацієнтів з COVID-19 в амбулаторних умовах. **Застосування антибіотиків у пацієнтів з COVID-19 слід розпочинати тільки в разі встановлення вторинної бактеріальної пневмонії**, в іншому випадку антибіотикотерапія недоцільною. Пацієнта слід попередити, що в разі збереження симптоматики або її посилення необхідно негайно звернутись до лікаря. Під час повторної оцінки клінічного стану пацієнта слід оцінити, чи наявні симптоми важкого перебігу COVID-19 та покази до госпіталізації.

При виборі лікарського засобу для лікування позалікарняної пневмонії, спричиненої бактеріальною суперінфекцією автори публікації від Національного інституту здоров'я та досконалості догляду посиляються на окремі протоколи лікування позалікарняної інфекції (в Україні використовують «Уніфікований протокол надання медичної допомоги дорослим хворим на негоспітальну пневмонію» [2])

Особливості антибіотикотерапії пацієнтів з COVID-19 в умовах стаціонару. У разі появи у пацієнтів з COVID-19 клінічних симптомів, що свідчать про приєднання вторинної бактеріальної інфекції слід розпочати емпіричну антибіотикотерапію протягом перших 4 годин, а в разі підозри розвитку сепсису введення антибіотиків має розпочатися протягом години.

При виборі антибіотиків слід брати до уваги дані про можливу антибіотикорезистентність, а також інші фактори, такі як наявність ліків, їх вартість і т.д.

Таблетовані форми лікарських засобів слід застосовувати, тільки якщо пацієнт в свідомості та може їх приймати самостійно, в протилежному випадку рекомендоване парентеральне застосування антибіотиків. В разі наявності у пацієнта таких анамнестичних даних, як: імунодефіцитний стан; перенесення інфекційних захворювань, що викликані антибіотикорезистентними штамми; хронічні рецидивуючі захворювання дихальних шляхів; вагітність, необхідність респіраторної підтримки або підтримки функціонування інших органів та систем. Також консультація інших спеціалістів необхідною в разі відсутності покращень після антибіотикотерапії продовж 24–72 годин.

Доцільність та ефективність призначених антибіотикотерапії слід переглянути після 24–48 годин прийому антибіотиків та/або одразу після отримання результатів бактеріологічного посіву та аналізу на чутливість до антибіотиків, що дає можливість заміни антибіотика широкого спектру на ефективніший антибіотик вузького спектру дії. Також, у разі внутрішньовенного застосування антибіотиків протягом 48 годин рекомендується розглянути можливість переходу на пероральні лікарські засоби. В разі відсутності чітких рекомендацій щодо тривалої антибіотикотерапії, остання має тривати не більше 5 днів. В разі відсутності ефективності від лікування слід провести повторне обстеження пацієнта.

Проблема медикаментозної резистентності мікроорганізмів, що виникає переважно внаслідок надмірного та неналежного вживання антибіотиків, піднімалася багато разів до епідемії COVID-19.

Хоча офіційних даних за 2020–2021 роки поки нема, можна припустити, що і без того високе використання антибіотиків в Україні зросло, оскільки їх призначають багатьом пацієнтам, інфікованим SARS-CoV-2. Тому існує занепокоєння, що надмірне вживання антибіотиків під час пандемії COVID-19 може призвести до поширення стійкості до протимікробних препаратів. Довгострокові наслідки збільшення стійкості до протимікробних препаратів невідомі, але можуть поставити під загрозу їх використання для запобігання інфекцій після оперативних втручань з приводу неінфекційних захворювань. Клінічна картина COVID-19 може дуже нагадувати пневмонію, викликану атипovими мікроорганізмами або внутрішньолікарняну пневмонію, викликану мультирезистентними мікроорганізмами. Тому не дивним таке масове використання антибіотиків у боротьбі з корона вірусною інфекцією, однак чи такі заходи доцільними. Неправильне використання протимікробних засобів спричинює розвиток таких ускладнень, як порушення власної мікрофлори, приєднання інфекції спричиненої *C. difficile*, розвиток стійкості мікроорганізмів до антибіотикотерапії, підвищений ризик постійної колонізації лікарськими штамми, а також токсична дія ліків (що призводить, наприклад,

до подовження інтервалу Q-T на ЕКГ у разі використання макролідів, а також до розвитку алергічних реакцій).

COVID-19 – це вірусне захворювання, але, як і інші вірусні респіраторні інфекції, воно може сприяти розвитку бактеріальних інфекцій та загостренню хронічних захворювань у пацієнтів. Перш ніж розглядати покази до антибіотикотерапії, необхідно розглянути дані про супутні інфекції у пацієнтів з COVID-19. Lansbury et al. у своєму мета-аналізі, показали, що супутня бактеріальна інфекція була виявлена лише приблизно у 7% хворих на COVID-19 та серед пацієнтів у відділеннях інтенсивної терапії – у 14% випадків, а отже рідше, ніж під час пандемії грипу А (H1N1) [3]. Ці автори також виявили, що *M. pneumoniae* був найпоширенішим збудником бактеріальної етіології, а потім *P. aeruginosa*, *H. influenzae* та *K. pneumoniae*. Водночас вони звернули увагу на ймовірне підвищення кількості випадків зараження *M. pneumoniae*, яке може виникнути внаслідок використання лише серологічної діагностики. У свою чергу, автори мета-аналізу пов'язували ураження грамнегативними збудниками переважно з внутрішньолікарняними інфекціями, що виникають у відділенні інтенсивної терапії внаслідок застосування ШБЛ, а не через підвищену сприйнятливість під час інфекції SARS-CoV-2. Цікаво, що в аналізованій групі пацієнтів був задокументований лише один випадок резистентної до метициліну *S. aureus* (MRSA), і жодна інфекція *S. pneumoniae* або *S. pyogenes* – збудників, домінуючих у грипозних інфекціях, не була задокументована [3]. Rawson et al. у своєму мета-аналізі отримав подібні результати: тільки у 8% пацієнтів, госпіталізованих з приводу пневмонії спричиненої COVID-19, діагностували бактеріальну або грибкову коінфекцію, тоді як антибіотикотерапія застосовувалась у 72% загальної кількості хворих. Антибіотики широкого спектру дії застосовувались у пацієнтів, що лікувалися як у відділенні інтенсивної терапії, так і в інших палатах із хворими на COVID-19 [4]. Ці дані показують, що надмірне вживання антибіотиків досить частим і невиправданим. Наведені вище рекомендації NICE можуть допомогти у прийнятті рішень щодо раціональної антибіотикотерапії у пацієнтів з COVID-19.

Диференціювати пневмонію в ході зараження SARS-CoV-2 від інфекцій іншими мікроорганізмами важко через дуже схожу клінічну картину (особливо пневмонію, спричинену атиповими мікроорганізмами) та втрату прогностичного значення сироваткової концентрації СРБ у разі COVID-19 – маркер, який зазвичай використовується для диференціації пневмонії вірусної та бактеріальної етіології. СРБ (С-реактивний білок) – це білок, який бере участь у системній неспецифічній імунній відповіді на запалення (білок гострої фази). СРБ людини – це пентамер, що складається з 5 однакових субодиниць, він розпізнає молекули з відкритими групами фосфохоліну на поверхні патогенів

або пошкоджених клітин і активу систему комплементу класичним способом [5]. Характерним для інфекції SARS-CoV-2 значне (навіть трьохкратне) збільшення концентрації СРБ, причому її збільшення корелює з тяжкістю процесу захворювання і не пов'язане з бактеріальною суперінфекцією, а з дією ІЛ-6 вивільняється у відповідь на інфекцію SARS-CoV-2. Тому антибіотикотерапію не слід розпочинати лише через високу концентрацію СРБ, якщо нема інших ознак бактеріальної інфекції.

Іншим біомаркером бактеріальної інфекції нижніх дихальних шляхів прокальцитонін (РСТ) – прогормон, що виділяється у великій кількості моноцитами та макрофагами у відповідь на бактеріальну інфекцію. Продукція РСТ стимулюється прозапальними цитокінами, такими як інтерлейкін 1b (ІЛ-1b), фактор некрозу пухлини (ФНП) та ІЛ-6, тоді як гамма-інтерферон пригнічується, що виділяється під час вірусних інфекцій. РСТ виробляється переважно в печінці, легенях і кишечнику. Тривають дискусії щодо визначення РСТ для виключення бактеріального зараження.[6] До епідемії COVID-19 різні рекомендації та експертні органи забороняли застосування антибіотиків пацієнтам із РСТ у сироватці крові $\leq 0,1$ нг / мл та наполегливо рекомендували антибіотики пацієнтам із РСТ $\geq 0,5$ нг / мл . У разі COVID-19 виявилося, що використання РСТ як маркера, що допомагає у прийнятті рішень щодо антибіотикотерапії, не має точного обґрунтування. Виявлено, що підвищена концентрація РСТ корелює з прогресуванням COVID-19 та ризиком смерті, але не завжди пов'язана із співіснуванням бактеріальної інфекції. У своєму мета-аналізі Lippi та співавт. виявили, що підвищення рівня РСТ пов'язане з приблизно в 5 разів більшим ризиком важкої інфекції SARS-CoV-2, і що серійні вимірювання можна використовувати для прогнозування прогресування захворювання. Багато інших авторів також виявили кореляцію між високим рівнем РСТ та ризиком смерті від COVID-19. Вони також помітили, що підвищена концентрація РСТ не завжди корелює зі співіснуванням бактеріальної інфекції. Так було підтверджено коінфекцію у 20% важкохворих через COVID-19 та у 50% критичних, тоді як підвищення рівня РСТ було набагато частіше-у 50% важкохворих та 80% критичних пацієнтів [6–10]. Vanhomwegen et al. виявив, що антибіотикотерапія у пацієнтів, які потрапили до відділення інтенсивної терапії через COVID-19 з рівнем РСТ $\geq 0,5$ нг / мл, була б непотрібною у 87% випадків [10].

Тож коли розпочинати антибіотикотерапію. Автори настанов NICE перераховують ряд досліджень, що використовуються при диференціальній діагностиці. Одним з них аналіз крові з визначенням лейкоцитарної формули. Перш за все, важливо визначити абсолютну кількість нейтрофілів, яка не збільшується при зараженні SARS-CoV-2, тому перевищення норми може свідчити про бактеріальну суперінфекцію. Треба підкреслити, що ми

визначаємо саме абсолютну кількість цих клітин, а не відсоткове значення. При COVID-19 може виникнути лімфопенія, що впливатиме на відсоток нейтрофілів у лейкограмі. Варто зазначити, що лімфопенія у пацієнтів з COVID-19 може бути пов'язана з підвищеним ризиком розвитку легеневого аспергільозу. Також зниження абсолютного числа нейтрофілів (гранулоцитопенія) пов'язане з підвищеним ризиком грибкових та бактеріальних інфекцій. Якщо після тимчасового клінічного поліпшення та зменшення значень СРБ та РСТ (прокальцитонін) у тестах візуалізації спостерігаються нові зміни в легенях та збільшення запальних маркерів – це свідчить про розвиток суперінфекції. Тоді доцільно провести диференціальну діагностику та зібрати біологічний матеріал для мікробіологічних досліджень. Слід пам'ятати, що у довготривало госпіталізованих пацієнтів, особливо у пацієнтів відділення інтенсивної терапії, існує підвищений ризик виникнення госпітальної пневмонії, внаслідок проведення ШВЛ, інфікування судин, що пов'язані з постійним внутрішньовенним введенням лікарських засобів, та розвиток інфекції сечовивідних шляхів у пацієнтів зі встановленим сечовим катетером.

Пацієнти з COVID-19 повинні проходити детальну диференціальну діагностику щодо супутніх інфекцій, включаючи інфекції з атиповими мікроорганізмами, вірусами та грибами. При підозрі на суперінфекцію або коінфекцію рекомендується збирати біологічний матеріал (включаючи кров) для мікробіологічних досліджень, визначати в сечі антигени пневмококів та легіонел, проводити дослідження на наявність вірусу грипу, атипових мікроорганізмів чи грибів, а також загальний аналіз крові з визначенням лейкоцитарної формули.

С-реактивний білок (СРБ) та прокальцитонін (РСТ) неінформативними маркерами бактеріальної інфекції у пацієнтів із COVID-19, хоча низький їх рівень може вказувати на малу ймовірність розвитку бактеріальної інфекції.

Визначення абсолютної кількості нейтрофілів може бути корисним для оцінки співіснування бактеріальної інфекції.

Використання антибіотиків з профілактичною метою не доцільним, навіть у разі значного підвищення рівня СРБ, якщо у пацієнта нема ознак бактеріальної інфекції.

Список літератури:

1. NICE: COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19 [NG191]. 08.04.2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/NG191> (dostęp: 18.04.2021).
2. Ngwa D.N., Agrawal A.: Structure-function relationships of C-reactive protein in bacterial infection. *Front. Immunol.*, 2019; 10: 166; doi: 10.3389/fimmu.2019.001663 ; Hryniewicz W., Albrecht P., Radzikowski A., red.: Narodowy Program Ochrony

Antybiotyków. Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego. 2016.

3. Żukowska A., Hryniewicz W., red.: Narodowy Program Ochrony Antybiotyków. Rekomendacje diagnostyki, terapii i profilaktyki antybiotykowej zakażeń w szpitalu. Materiał przeznaczony dla komitetów terapeutycznych i zespołów ds. antybiotykoterapii. 2020.

4. Cassini A., Hogberg L.D., Plachouras D. i wsp.: Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a populationlevel model ling analysis. *Lancet Infect. Dis.*, 2029, 19: 56–66.

5. O'Neill J.: Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. Wellcome Trust, HM Government, 2016.

6. Lansbury L., Lim B., Baskaran V., Lim W.S.: Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J. Infect.*, 2020; 81: 266–275.

7. MacIntyre C.R., Chughtai A.A., Barnes M. i wsp.: The role of pneumonia and secondary bacterial infection in fatal and serious outcomes of pandemic influenza a(H1N1)pdm09. *BMC Infect. Dis.*, 2018.

8. Rawson T.M., Moore L., Zhu N. i wsp. Bacterial and fungal coinfection in individuals with coronavirus: a rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin. Infect. Dis.*, 2020; 71: 2459–2468.

9. Black S., Kushner I., Samols D.: C-reactive protein. *J. Biol. Chem.*, 2004; 279: 48 487–48 490. doi: 10.1074/jbc.R400025200

10. Karakioulaki M., Stolz D.: Biomarkers in pneumonia – beyond procalcitonin. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019; 20: 2004; doi:10.3390/ijms20082004

11. Hu R., Han C., Pei S. i wsp.: Procalcitonin levels in COVID-19 patients. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2020; 56: 106 051.

12. Del Sole F., Farcomeni A., Loffredo L. i wsp.: Features of severe COVID-19: a systematicreview and meta-analysis. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2020; 50: e13 378; doi: 10.1111/eci.13 378/

13. Vanhomwegen C., Veliziotis I., Malinverni S. i wsp.: Procalcitonin accurately predicts mortality but not bacterial infection in COVID-19 patients admitted to intensiva care unit. *Irish J. Med. Sci.*, 2021, 1–4.

14. Lippi G., Plebani M.: Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin. Chim. Acta*, 2020; 505: 190–191.