

# Особенности противомикробной терапии вирусно-бактериальных пневмоний у пациентов с коронавирусной болезнью 2019 года (COVID-19)



А.Н. Нестеренко

**В статье представлены особенности патогенеза синдрома полиорганного нарушения при SARS-CoV-2. Обоснована необходимость безотлагательной эмпирической антибактериальной терапии у всех пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией и острым респираторным дистресс-синдромом. Особое внимание уделено принципам выбора и особенностям применения антибактериальных препаратов в качестве моно- и комбинированной терапии, а также лечению грибковых инфекций у пациентов с COVID-19.**

**Ключевые слова:** COVID-19, острый респираторный дистресс-синдром, левофлоксацин, линезолид, комбинированная антибиотикотерапия, флуконазол, вориконазол.

Пандемия коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19) в настоящее время доминирует над многими другими проблемами здравоохранения во всем мире. Стремительность развития угрожающего жизни пациентов комплекса клинических синдромов, инициированных инфекцией SARS-CoV-2, требует незамедлительного их устранения – протезирования утраченных и немедленной поддержки критически нарушенных витальных функций, что несколько отодвигает на второй план вопросы этиологического лечения инфекции SARS-CoV-2 и ее осложнений. Однако адекватная стартовая противомикробная терапия вирусно-бактериальных пневмоний у пациентов с COVID-19 требует соблюдения ряда особенностей, принципиально важных в условиях глобального роста устойчивости патогенной флоры к противомикробным препаратам.

## Определение COVID-19

В декабре 2019 года новый коронавирус, который получил название SARS-CoV-2 – коронавирус-2 (CoV-2), вызывающий тяжелый острый респираторный синдром (severe acute respiratory syndrome, SARS), привел к вспышке остро респираторного заболевания в Ухане, Китай [1]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) назвала это заболевание коронавирусной болезнью 2019 года (COVID-19). К настоящему времени это инфекционное заболевание приобрело характер пандемии чрезвычайных масштабов. По состоянию на 3 мая 2020 года во всем мире число случаев инфицирования SARS-CoV-2 и заболевших COVID-19 в более чем 80 странах превысило 4 млн, свыше 290 тыс. человек умерли при числе выздоровевших более 1 млн 567 тыс. человек [2].

## Патогенез синдрома полиорганного нарушения при инфекции SARS-CoV-2

Вирус SARS-CoV-2 проникает через экспрессированные рецепторы ангиотензин-превращающего фермента-2 в клетки-мишени – эндотелиоциты сосудов: легких, энтероцитов тонкого кишечника и многих других органов. Репликация вируса приводит к гибели и разрушению этих клеток с массивным высвобождением в сосудистое русло агрессивных провоспалительных факторов, которые активируют моноциты, макрофаги, нейтрофилы, дендритные клетки, каскад комплемента. Таким образом, тяжелая инфекция SARS-CoV-2 запускает лавинообразный выброс этими клетками провоспалительных

цитокинов – синдром «цитокинового шторма» – генерализованную гипервоспалительную реакцию со стремительным универсальным повреждением эндотелия сосудов провоспалительными цитокинами [3].

Очевидно, что первый орган-мишень этой агрессии – легкие, как единственный орган, который получает весь объем сердечного выброса правого желудочка сердца. Как раз в легких сосредоточена значительная часть всех сосудистых эндотелиальных клеток организма. Свою долю выброса левого желудочка сердца получают органы брюшной полости – печень и кишечник, почки, мышцы, головной мозг, кожа, миокард и другие органы, что приводит к развитию синдрома полиорганного нарушения и требует проведения неотложного целенаправленного комплекса диагностических и лечебных мероприятий. Таким образом, легкие лидируют в каскаде полиорганного нарушения, которые и приводят к развитию летального исхода [4]. Клинические проявления инфекции SARS-CoV-2 по мере нарастания степени поражения легких соответствуют критериям острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) – жизнеугрожающего воспалительного поражения легких, характеризующегося тяжелой гипоксемией, требующей комплекса неотложных мероприятий интенсивной терапии в условиях мониторинга витальных функций.

Патогенез, диагностику и лечение COVID-19 следует рассматривать с позиций и подходов, применимых к сепсису. Именно поэтому все указанные факторы обобщены с позиций медицины, основанной на доказательствах, и представлены в виде стандартов и протоколов оказания медицинской помощи, изложенных в Руководстве по ведению взрослых пациентов в критическом состоянии вследствие коронавирусной болезни 2019 (COVID-19) международной организации «Движение за выживание при сепсисе» (Surviving Sepsis Campaign, SSC) [5]. Тактика диагностики, лечения COVID-19 и ее осложнений в Украине регламентированы стандартами и протоколами, утвержденными соответствующими приказами Министерства здравоохранения Украины (№ 762, 852, 953) [6] и составленными на основе актуальных рекомендаций ВОЗ и ведущих мировых профессиональных ассоциаций.

## Лабораторные признаки/критерии степени тяжести состояния пациентов

Для COVID-2019 характерен ряд изменений клинико-лабораторных показателей: повышенная концентрация С-реактивного протеина как маркера степени интенсивности системного

воспаления; лейкоцитоз/лейкопения; лимфопения; нейтрофилез; повышение уровня соотношения нейтрофилы/лимфоциты (по клиническому анализу крови); рост активности ферментов (аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы); повышение уровней билирубина и креатинина – как маркеров органной дисфункции в рамках системной воспалительной реакции – так же, как и у пациентов с сепсисом. Однако в настоящее время не существует ни одного биомаркера или их комбинации, которые были бы достаточно чувствительными и/или специфичными для установления диагноза и прогнозирования клинического течения COVID-2019 [7]. Вместе с тем ряд исследователей обращают особое внимание на повышение уровня концентрации D-димеров в крови как биомаркера критерия тяжести течения COVID-19 и прогнозирования риска смерти [8, 9]. Другие авторы рекомендуют исследовать уровень тропонина в крови как маркера вирусного миокардита – повреждения миокарда компонентами «цитокинового шторма» и прогностического фактора неблагоприятного исхода при COVID-19 [10, 11].

Электрокардиография (ЭКГ) в стандартных отведениях рекомендована в динамике всем пациентам, поскольку известно, что вирусная инфекция и пневмония помимо декомпенсации хронических сопутствующих заболеваний увеличивают риск развития нарушений сердечного ритма и острого коронарного синдрома, своевременное выявление которых существенно влияет на исход. Кроме того, определенные стартовые изменения на ЭКГ (удлинение интервала QT) требует проведения постоянного кардиомониторинга пациентов в критическом состоянии для контроля кардиотоксичности противомикробных препаратов (противовирусных; антибиотиков – респираторных фторхинолонов, макролидов), антимикотиков (вориконазол, флуконазол) и противомаларийных препаратов, применяемых в настоящее время в качестве этиотропных для лечения COVID-19 и ее осложнений.

## Противомикробная терапия

До получения результатов ПЦР-исследования на SARS-CoV-2 и пока диагноз COVID-19 лабораторно не подтвержден, всех пациентов с клинической картиной тяжелой пневмонии и ОРДС следует вести как пациентов с острой тяжелой внебольничной пневмонией (ВП) согласно принципам, изложенным в Руководстве SSC по ведению взрослых пациентов

в критическом состоянии вследствие коронавирусной болезни 2019 (COVID-19) [5, 12].

Следует немедленно начать стартовую эмпирическую комбинированную антибактериальную терапию (АБТ), поскольку отсрочка назначения антибиотиков на более чем 4 ч статистически значительно повышает риск смерти таких пациентов [13].

Особого внимания требуют к себе пациенты возрастом ≥60 лет с клинической картиной COVID-19, которые нуждаются в госпитализации и относятся к группе высокого риска осложнений и неблагоприятного исхода в связи с иммунодефицитом вследствие каких-либо сопутствующих патологий: онкологического заболевания или сахарного диабета, хронической почечной недостаточности с необходимостью гемодиализного лечения или системных заболеваний соединительной ткани с необходимостью постоянного приема глюкокортикостероидов, иммунодепрессантов. Для этих пациентов характерна ассоциация возбудителей, 3/4 которых представлены сочетаниями грамположительной и грамотрицательной флоры.

Спектр микробной флоры у таких пациентов включает *Streptococcus pneumoniae* (*Pneumococcus*), *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella spp.*, *Haemophilus influenzae*, грамотрицательные энтеробактерии, *Staphylococcus aureus* и, довольно редко, *Mycoplasma pneumoniae*. Поэтому при подборе эмпирической терапии у пожилых людей следует ориентироваться на антибиотики, которые эффективны при пневмококковой инфекции, при гемофильной палочке [14], а также при внутриклеточных возбудителях: *Chl. pneumoniae*, *Legionella spp.*, *M. pneumoniae*.

В связи с этим следует обратить особое внимание на такой препарат, как левофлоксацин. К его достоинствам следует отнести устойчивость молекулы в организме пациента, уникальную биодоступность с максимальной внутриклеточной проникаемостью благодаря связыванию с белками плазмы крови, хорошую переносимость, минимальное количество побочных реакций.

**Показания к назначению левофлоксацина** в виде монотерапии при лечении пациентов с острой тяжелой ВП: пациенты высокого риска инфекции, вызванной резистентным пневмококком; возраст >65 лет; предшествующее лечение β-лактамами антибиотиками в течение последних 3 мес; алкоголизм; иммуносупрессия, в т.ч. связанная с приемом глюкокортикостероидов; тяжелые сопутствующие патологии – хронические обструктивные



# Особенности противомикробной терапии вирусно-бактериальных пневмоний у пациентов с коронавирусной болезнью 2019 года (COVID-19)

Продолжение. Начало на стр. 10.

исследования крови, отделяемого дыхательных путей или жидкости бронхоальвеолярного лаважа у данных пациентов, находящихся в критическом состоянии.

При выявлении в бактериологических посевах *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) линезолид, представитель класса оксазолидинонов (отечественный препарат Линелид®), в условиях полиорганных нарушений, токсической нефропатии с дисфункцией почек, сопровождающейся повышенной концентрацией азотистых шлаков в крови, имеет безусловные преимущества перед нефротоксичным гликопептидом ванкомицином. В этих случаях назначают Линелид® по 600 мг внутривенно каждые 12 ч (2 раза в сутки) на протяжении 3 дней.

При выявлении в бактериологических посевах госпитальных штаммов неферментирующих бактерий – *P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* и/или их ассоциаций, в т.ч. с *Klebsiella pneumoniae*, по результатам полученных данных по чувствительности названных патогенов к антибиотикам назначают целенаправленную комбинированную терапию. Оптимальный вариант у пациентов с нормальной функцией почек: карбапенем (дорипенем по 500 мг посредством пролонгированной 4-часовой внутривенной инфузии 3 раза в сутки) в сочетании с аминогликозидом тобрамицином (Браксон®) в разовой дозе 1 мг/кг массы тела, в разведении на 100 мл 0,9% раствора NaCl или на 100 мл 5% раствора глюкозы каждые 8 ч в течение 30-60 мин под контролем уровня азотистых шлаков в крови и темпа диуреза в мл/кг массы тела в час.

Следует проявлять высокую настороженность в отношении возможного возникновения микотической кандидозной инфекции, вероятность которой крайне высока, если:

- пациенты получают антибиотики широкого спектра действия в течение  $\geq 7$  сут;
- пациенты получают парентеральное питание;
- пациенты проходят инвазивные методы обследования или лечения;
- пациенты имеют положительную культуру *Candida* в образцах, полученных из двух или более частей тела;
- у пациентов значительно повышены результаты G-теста.

Кандидозная инфекция у пациентов с COVID-19, которые находятся в критическом состоянии, обусловлена иммуносупрессией и может проявляться: системным кандидозом, включая кандидемию, диссеминированным кандидозом и другими формами инвазивной кандидозной инфекции с поражением брюшины, эндокарда, глаз, дыхательных и мочевых путей; кандидозом слизистых оболочек (полости рта, глотки, пищевода), неинвазивным бронхолегочным кандидозом, кандидурией; генитальным кандидозом (острый

и хронический рецидивирующий вагинальный кандидоз, баланит); микозом кожи, включая микозы кожи стоп, туловища, паховой области; отрубевидным лишаем; онихомикозом.

В этих случаях показано назначение флуконазола в виде внутривенных инфузий в дозировках, обусловленных и обоснованных клиническими проявлениями кандидозной инфекции.

Следует обратить особое внимание на необходимость для медицинского персонала быть готовым к высокой вероятности возникновения инвазивного микоза – легочного аспергиллеза, если:

- пациенты получают парентерально в течение  $\geq 7$  сут мощную противовоспалительную терапию – глюкокортикостероиды и/или рекомбинантное гуманизованное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6 (ИЛ-6) – тоцилизумаб, который селективно связывает и подавляет как растворимые, так и мембранные рецепторы ИЛ-6;
- у пациентов наблюдается агранулоцитоз;
- у пациентов значительно повышены результаты G-теста.

И тем более – если у пациентов с ВП, с хронической обструктивной болезнью легких культура бронхоальвеолярной лаважной жидкости дала рост аспергилл. В случаях проявлений инвазивного микоза – легочного аспергиллеза показано назначение мощных антимикотических препаратов, таких как вориконазол, или же таких препаратов, как позаконазол или эхинокандин [21].

Вориконазол отечественного производства Визеалот® демонстрирует клиническую эффективность в отношении различных видов *Aspergillus*, включая *A. flavus*, *A. fumigatus*, *A. terreus*, *A. niger*, *A. nidulans*, различных видов *Candida*, включая *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* и *C. tropicalis*. Пациентам с прогрессирующими инвазивными микотическими инфекциями, потенциально угрожающими жизни, Визеалот® следует применять в качестве стартовой терапии.

Перед началом введения препарата Визеалот® и в течение его применения необходимо проводить мониторинг нарушений электролитного баланса, таких как гипокалиемия, гипомagneмизация и гипокальциемия, и при необходимости выполнять их коррекцию. Препарат Визеалот® предназначен только для внутривенного инфузионного введения. Начинают с нагрузочной дозы 6 мг/кг каждые 12 ч в течение первых суток лечения, затем переходят на поддерживающие дозы 4 мг/кг по 2 раза в сутки.

Вориконазол следует применять с осторожностью у пациентов, которые одновременно принимают другие лекарственные средства, пролонгирующие интервал QTc. Вориконазол также может повышать концентрации в плазме крови веществ, которые метаболизируются изоферментами CYP3A4

(некоторые антигистаминные, хинидин), их одновременное применение противопоказано. Вориконазол может подавлять метаболизм ингибиторов ВИЧ-протеазы, как и метаболизм вориконазола может подавляться ингибиторами ВИЧ-протеазы, поэтому необходим тщательный мониторинг пациентов в отношении любых проявлений токсичности этих препаратов и/или отсутствия их эффективности, с возможностью коррекции дозы. Следует избегать одновременного применения вориконазола и низких доз ритонавира (100 мг 2 раза в сутки), если только польза для пациента от применения вориконазола не превышает риск. У пациентов, получающих вориконазол, следует проводить мониторинг на предмет возможного нарушения функции печени и почек. Он должен включать оценку лабораторных показателей – активности трансаминаз, уровня креатинина в сыворотке крови.

Инфузию препарата Визеалот® нельзя осуществлять одновременно с другими средствами для внутривенного введения, используя общую систему-капельницу или канюлю. Визеалот® не следует применять одновременно с любым препаратом крови или любой кратковременной инфузией концентрированных растворов электролитов, даже если инфузия обоих растворов осуществляется через отдельные системы-капельницы для инфузий. При инфузии через многоканальный катетер полное парентеральное питание следует осуществлять через отдельный порт, а не через порт, посредством которого осуществляется инфузия препарата Визеалот®. Продолжительность лечения должна быть как можно более короткой, в зависимости от клинической и микологической реакции пациента [22, 23].

Таким образом, противомикробная терапия вирусно-бактериальных пневмоний у пациентов с COVID-19 требует взвешенного подхода со строгим соблюдением принципов выбора, своевременного начала и контроля эффективности противомикробных препаратов как существенного компонента комплексной интенсивной терапии данной патологии.

## Литература

1. Chih-Cheng Lai, Tzu-Ping Shih, Wen-Chien Ko et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Feb 17; 105924. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32081636>.
2. Worldometers COVID-19 CORONAVIRUS PANDEMIC. [https://www.worldometers.info/coronavirus/?utm\\_campaign=instagramcoach1](https://www.worldometers.info/coronavirus/?utm_campaign=instagramcoach1)?
3. Moore J.B., June C.H. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science*. 2020; Vol. 368, Issue 6490. P. 473-474. DOI: 10.1126/science.abb8925. <https://science.sciencemag.org/content/368/6490/473.long>
4. Vardhana S.A., Wolchok J.D. The many faces of the anti-COVID immune response. *J Exp Med*. 2020; 217(6): e20200678. doi:10.1084/jem.20200678 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7191310>
5. Alhazzani W., Moller M.H., Arabi Y.M. et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med* (2020). <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06022-5>

6. Накази МОЗ України стосовно COVID-19: <https://moz.gov.ua/nakazi-moz?from=&to=&label=COVID>
7. Cheng M.P., Papenburg J., Desjardins M. et al. Diagnostic Testing for Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus-2: A Narrative Review. *Annals Of Internal Medicine*. 2020. doi: 10.7326/M20-1301 <https://annals.org/aim/fullarticle/2764737/diagnostic-testing-severe-acute-respiratory-syndrome-related-coronavirus-2-narrative>
8. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020. 395(10229):1054-1062. [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(20\)30566-3.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(20)30566-3.pdf)
9. Yumeng Yao, Jiatian Cao, Qingqing Wang et al. D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: a case control study. *Critical Care & Emergency Medicine*. 2020. DOI:10.21203/rs.3.rs-20850/v1 <https://www.researchsquare.com/article/rs-20850/v1>
10. Lippi G., Lavie C.J., Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020 Mar 10. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32169400>
11. Gregorio Tersalvi, Marco Vicenzi, Davide Calabretta et al. Elevated troponin in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): possible mechanisms. *Journal of Cardiac Failure*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2020.04.009>
12. Metlay J.P., Waterer G.W., Long A.C. et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia: an official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Disease Society of America. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200(7): e45-e67. <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/rccm.201908-1581ST>
13. Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія та профілактика. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Уніфікований протокол надання медичної допомоги дорослим хворим на негоспітальну пневмонію: Вид-ня офіційне / Ю.І. Фещенко, К.О. Белослудцева, О.А. Голубовська та ін. – К., НАМН України, 2016. – 111 с. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: [http://www.ifp.kiev.ua/doc/staff/pneumonia\\_guidelines\\_2016.pdf](http://www.ifp.kiev.ua/doc/staff/pneumonia_guidelines_2016.pdf)
14. Characteristics and Management of Community-Acquired Pneumonia in the Era of Global Aging. Review // C. Cillóniz, D. Rodríguez-Hurtado, A. Torres. *Med. Sci*. 2018, 6, 35. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6024853/>
15. Chen C.W., Chen Y.H., Cheng I.L., Lai C.C. Comparison of high-dose, short-course levofloxacin treatment vs conventional regimen against acute bacterial infection: meta-analysis of randomized controlled trials. *Infection and Drug Resistance* 2019;12:1353-1361. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6529031/>
16. Нестеренко О.М., Прокопенко Б.Б., Нестеренко О.О., Воробйова Т.І. Обґрунтування доцільності застосування левофлоксацину 750 мг внутрішньовенно для лікування тяжких негоспітальних пневмоній в умовах стаціонару (огляд літератури) // Медицина невідкладних станів. – 2019. – № 2 (97). – С. 122-131. <http://emergency.zaslavsky.com.ua/>
17. Belforti R.K., Lagu T., Haessler S. et al. Association Between Initial Route of Fluoroquinolone Administration and Outcomes in Patients Hospitalized for Community-acquired Pneumonia // *Clin Infect Dis*. – 2016. – Vol. 63. – P. 1-9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4901867/>
18. Березняков І.Г. Высокодозовые краткие курсы левофлоксацина для лечения больных внебольничными пневмониями: анализ аргументов «за» и «против» // Ліки України. – 2019. – № 2 (228):19-26. [http://www.health-medix.com/articles/liki\\_ukr/2019-03-29/1.pdf](http://www.health-medix.com/articles/liki_ukr/2019-03-29/1.pdf)
19. Синопальников А.И. Место «респираторных» фторхинолонов в лечении внебольничной пневмонии: фокус на высокодозный режим терапии левофлоксацином // *Медицинский совет*. 2017;(18):65-69. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-18-65-69>
20. Кулабухов В.В. Современные возможности преодоления антибактериальной резистентности у грамотрицательных микроорганизмов / В.В. Кулабухов, А.Г. Чижов, А.Н. Кудрявцев // Приложение к журналу *Consilium medicum*. Хирургия. – 2011. – № 2. – С. 21-26.
21. Blaize M., Mayaux J., Nabet C., Lampros A., Marcelin A. - G., Thellier M. et al. Fatal invasive aspergillosis and coronavirus disease in an immunocompetent patient. *Emerg Infect Dis*. 2020 Jul [date cited]. <https://doi.org/10.3201/eid2607.201603>
22. Blaize M., Mayaux J., Nabet C. Fatal Invasive Aspergillosis and Coronavirus Disease in an Immunocompetent Patient. *Emerg Infect Dis*. 2020 Apr 28;26(7). [https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/26/7/20-1603\\_article](https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/26/7/20-1603_article).
23. Koehler Ph., Cornely O.A., Böttiger B.W. COVID-19 Associated Pulmonary Aspergillosis. *Mycoses*. 2020 Apr 27. <https://doi.org/10.1111/myc.13096> & <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/myc.13096>