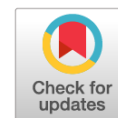


УДК 616.92/93

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar109304>

Научная статья



COVID-19 и антимикробная терапия

А.А. Зайцев^{1, 2}, А.М. Макаревич³¹ Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко, Москва, Россия;² Московский государственный университет пищевых производств, Москва, Россия;³ 301 военный клинический госпиталь, Хабаровск, Россия

Актуальность. Одна из проблем ведения больных с новой коронавирусной инфекцией — нерациональное применение антибиотиков. Антибактериальные препараты не активны в отношении вирусной инфекции, включая COVID-19. К сожалению, в реальной клинической практике сохраняется крайне высокий уровень применения антибиотиков, достигающий 70–80 %. Необоснованная антибактериальная терапия приводит к ряду нежелательных явлений, которые могут значительно ухудшить состояние пациента, а порой и привести к жизнеугрожающим последствиям. В данном контексте наиболее важен вопрос формулировки диагноза. В частности, упоминание термина «пневмония» в случае COVID-19 нецелесообразно ни с научной, ни тем более с клинической точки зрения. Наиболее правильным будет называть этот процесс «вирусное или вирус-ассоциированное поражение легких». Это термин позволит расставить приоритеты в выборе тактики ведения больного. То есть вирусное поражение (не пневмония!) сподвигнет практического врача к анализу ситуации, требующей назначения при наличии показаний противовоспалительной (моноклональные антитела, глюкокортикостероиды) и антикоагулянтной терапии, и позволит избежать ненужного в подавляющем числе ситуаций назначения антимикробных препаратов.

Цель — сформулировать критерии назначения антибактериальной терапии у пациентов с COVID-19.

Материалы и методы. В основе исследования — обзор и анализ литературы, касающейся COVID-19, формулирование выводов и рекомендаций.

Результаты. В реальной отечественной практике сохраняется крайне высокий уровень применения антибиотиков, достигающий 70–80 %.

Заключение. Назначение антибактериальной терапии у пациентов с COVID-19 оправдано только при наличии убедительных признаков бактериальной инфекции — появление гнойной мокроты, повышение прокальцитонина крови более 0,25–0,5 нг/мл и уровня лейкоцитов крови более 10 тыс/мкл с повышением количества палочкоядерных нейтрофилов более 10 %.

Ключевые слова: антибактериальная терапия; вирусное поражение легких; COVID-19; критерии назначения антибиотиков; прокальцитонин; SARS-CoV-2; формулировка диагноза.

Как цитировать:

Зайцев А.А., Макаревич А.М. COVID-19 и антимикробная терапия // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2022. Т. 41. № 3. С. 345–349. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar109304>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar109304>
Scientific Article

COVID-19 and antimicrobial therapy

A.A. Zaicev^{1, 2}, A.M. Makarevich³

¹ Academician N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russia;

² Moscow State University of Food Production, Moscow, Russia;

³ 301 Military Clinical Hospital, Khabarovsk, Russia

BACKGROUND: One of the problems with managing patients with a new coronavirus infection is the irrational use of antibiotics. Antibacterial drugs are not active against viral infection, including COVID-19. Unfortunately, in actual clinical practice, the level of antibiotic use remains extremely high, reaching 70–80%. Unwanted antibacterial therapy leads to a number of undesirable phenomena that can significantly worsen the patient's condition, and sometimes lead to life-threatening consequences. In this context, the most important question is the formulation of the diagnosis. In particular, the reference to the term “pneumonia”, in the case of COVID-19, is neither scientifically or clinically feasible. The most correct would be to call this process — viral or virus-associated lung damage. This term will allow you to set priorities in the choice of tactics leading the patient. That is, viral lesion (not pneumonia!) will induce the practical doctor to analyze the situation requiring prescription in the presence of indications of anti-inflammatory (monoclonal antibodies, glucocorticosteroids) and anticoagulation therapy, and will avoid unnecessary in the overwhelming number of antimicrobial prescription situations.

AIM: Formulate criteria for prescribing antibacterial therapy in patients with COVID-19.

MATERIALS AND METHODS: The study is based on a review and analysis of the literature on new coronavirus infection, drawing conclusions and recommendations.

RESULTS: In actual Russian practice, the level of use of antibiotics remains extremely high, reaching 70–80%.

CONCLUSION: The prescription of antibacterial therapy in patients with COVID-19 is justified only if there are convincing signs of bacterial infection — the appearance of purulent sputum, increased procalcitonin of blood more than 0,25–0.5 ng/ml, an increase in blood white count of more than 10 thousand/mcl with an increase in the number band neutrophils more than 10%.

Keywords: antibiotic therapy; COVID-19; criteria for the prescription of antibiotics; diagnosis formulation; lung viral lesion; procalcitonin; SARS-CoV-2.

To cite this article:

Zaicev AA, Makarevich A.M. COVID-19 and antimicrobial therapy. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2022;41(3):345–349.
DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar109304>

Received: 13.07.2022

Accepted: 19.07.2022

Published: 30.09.2022

АКТУАЛЬНОСТЬ

Одной из наиболее актуальных проблем ведения больных с COVID-19 является отсутствие четкого понимания сути заболевания практическими врачами, четких и понятных алгоритмов фармакотерапии, что ведет к нерациональным режимам лечения и неправильному применению антибиотиков [1–4].

В данном контексте наиболее важен вопрос формулировки диагноза. В частности, упоминание термина «пневмония» в случае COVID-19 нецелесообразно ни с научной, ни тем более с клинической точки зрения [2–4]. Наиболее правильным будет назвать этот процесс «вирусное или вирус-ассоциированное поражение легких» [2–4]. Это термин позволит расставить приоритеты в выборе тактики ведения больного. То есть вирусное поражение (не пневмония!) сподвигнет практического врача к анализу ситуации, требующей назначения при наличии показаний противовоспалительной (моноклональные антитела, глюкокортикостероиды) и антикоагулянтной терапии, и позволит избежать ненужного в подавляющем числе ситуаций назначения антимикробных препаратов [2–4].

ПРИМЕР ФОРМУЛИРОВКИ ДИАГНОЗА

Диагноз. Основное заболевание: COVID-19 (подтвержденный), тяжелое течение. Двустороннее вирусное поражение легких (КТ-3, 60 %). U07.1.

Осложнения: острый респираторный дистресс-синдром, острая дыхательная недостаточность.

Как видим, в случае правильной трактовки клинической ситуации не остается сомнений в ненужности в подавляющем числе случаев COVID-19 назначения антимикробных препаратов.

Однако до настоящего времени это остается краеугольным камнем практического здравоохранения. По данным ряда исследований, более 90 % пациентов с COVID-19 в настоящее время получают антибиотики, в том числе комбинированную терапию и парентеральные препараты в амбулаторных условиях [5–7]. Сложившаяся ситуация будет способствовать значительному росту антимикробной резистентности и иметь серьезные неблагоприятные последствия в будущем. Необоснованная антибактериальная терапия приводит к ряду нежелательных явлений, которые могут значительно ухудшить состояние пациента, а порой и привести к жизнеугрожающим последствиям.

Медицинскими профессиональными организациями [8] неоднократно упоминалось, что антибактериальные препараты не активны в отношении вирусной инфекции, включая COVID-19. Поражение легких при COVID-19 может быть связано с иммунными механизмами — синдромом активации макрофагов с развитием «цитокинового шторма», на который антибактериальные препараты не оказывают воздействия. Повышение уровня С-реактивного

белка и ряда других лабораторных маркеров воспаления у пациентов с COVID-19 в подавляющем числе случаев обусловлено развитием «гипериммунного ответа» и не может рассматриваться как признак бактериального осложнения и, соответственно, как повод для назначения антибактериальной терапии. Единственным лабораторным маркером, позволяющим дифференцировать бактериальный и иммунный процессы у пациента с COVID-19, является уровень прокальцитонина (ПКТ) в крови.

Стоит заметить, что определение биомаркеров воспаления является весьма перспективным направлением, позволяющим проводить дифференциальную диагностику, оценивать эффективность терапии и даже определять оптимальную продолжительность назначения антибиотиков при бактериальных инфекциях [9–10]. Так, ПКТ при коронавирусной инфекции с поражением респираторных отделов легких, как правило, находится в пределах референсных значений [11–13].

В исследовании G. Zhang с соавт. высокий уровень ПКТ наряду с пожилым возрастом, хроническими сопутствующими заболеваниями и сопутствующей инфекцией увеличивал риск неблагоприятных клинических исходов. Повышение уровня ПКТ было отмечено у 32,1 % пациентов, при этом концентрации в группах тяжелого и нетяжелого течения COVID-19 достоверно различались. В группе пациентов с тяжелым течением COVID-19 у 92,3 % пациентов уровень ПКТ составил > 1 нг/мл. При этом уровни ПКТ не были повышены у большинства пациентов с COVID-19, что указывает на отсутствие необходимости назначения антибиотиков [14].

Таким образом, принципиально важно при ведении пациента с поражением легких при COVID-19 мониторировать как уровень С-реактивного белка, так и ПКТ [2–4]. У них в этой клинической ситуации разные точки приложения — в первом случае анализ активности системного процесса и решение о противовоспалительной терапии, во-втором (ПКТ) — диагностика внутрибольничных бактериальных осложнений, требующих назначения антибиотиков.

Целый ряд работ доказывают, что вторичная инфекция у больных с COVID-19 развивается в 17,6 % [15]. Как правило, это тяжелые пациенты, которым проводится искусственная вентиляция легких. Среднее время до появления вторичных инфекций составляет порядка 17 дней. В мета-анализе 24 исследования, включающего 3338 пациентов, частота бактериальной ко-инфекции на момент обращения за медицинской помощью составила 3,5 %; вторичные бактериальные инфекции осложняли течение COVID-19 у 14,3 % пациентов; в целом пропорция пациентов с бактериальными инфекциями составила 6,9 %; бактериальные инфекции чаще регистрировались у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [16]. Но несмотря на это, средняя частота использования антибиотиков, по мнению зарубежных авторов, составляет 74,0 % [15–16].

К сожалению, следует признать, что несмотря на вышеозначенные публикации в России и требования национальных Рекомендаций по ведению больных с COVID-19, в реальной отечественной практике сохраняется крайне высокий уровень применения антибиотиков, достигающий 70–80 %. Помимо очевидного негативного влияния на рост антибиотикорезистентности стоит отметить и крайне высокий риск нежелательных явлений, которые сопутствуют неправильно назначенной антибиотикотерапии, в том числе подавляющее воздействие на микробиоту кишечника, имеющую связь с тяжестью проявлений COVID-19 [17].

Таким образом, назначение антибактериальной терапии пациентам с COVID-19 оправдано только при наличии убедительных признаков бактериальной инфекции — появление гнойной мокроты, повышение ПКТ крови более 0,25–0,5 нг/мл и уровня лейкоцитов крови более 10 тыс/мкл с повышением количества палочкоядерных нейтрофилов более 10 % (необходимо учитывать, что лейкоцитоз может быть обусловлен терапией глюкокортикостероидами, а не бактериальной инфекцией). Перефразируя, можно сказать, что, вероятно, единственным показанием к назначению антибиотиков у больных с COVID-19 является нозокомиальная инфекция. Применение антибиотиков

у пациентов с нозокомиальной пневмонией на фоне течения COVID-19 проводится по общим правилам — с учетом тяжести состояния пациента, преморбидного фона, факторов риска инфекции, вызванной резистентными бактериями, результатов этиологической диагностики и, конечно, на основании результатов микробиологического исследования.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Финансирование данной работы не проводилось.

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

Этическая экспертиза. Исследование не подавалось на рассмотрение этического комитета в связи с тем, что было основано на анализе отечественной и зарубежной литературы, а также собственного опыта диагностики и лечения пациентов с COVID-19.

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ивченко Е.В., Котив Б.Н., Овчинников Д.В., Буценко С.А. Результаты работы научно-исследовательского института проблем новой коронавирусной инфекции Военно-медицинской академии за 2020–2021 гг. // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2021. Т. 23, № 4. С. 93–104. DOI: 10.17816/bmmar83094
- Зайцев А.А., Чернов С.А., Крюков Е.В., и др. Практический опыт ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре (предварительные итоги и рекомендации) // Лечащий врач. 2020. № 6. С. 76–80. DOI: 10.26295/os.2020.41.94.014
- Салухов В.В., Крюков Е.В., Чугунов А.А., и др. Роль и место глюкокортикостероидов в терапии пневмоний, вызванных COVID-19, без гипоксемии // Медицинский Совет. 2021. № 12. С. 162–172. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-12-162-172
- Зайцев А.А., Чернов С.А., Стец В.В., и др. Алгоритмы ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в стационаре. Методические рекомендации // Consilium Medicum. 2020. Т. 22, № 11. С. 91–97. DOI: 10.26442/20751753.2020.11.200520
- Li J., Wang J., Yang Y., et al. Etiology and antimicrobial resistance of secondary bacterial infections in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective analysis // Antimicrob. Resist. Infect. Control. 2020. Vol. 9, No. 1. P. 153. DOI: 10.1186/s13756-020-00819-1
- Rawson T.M., Moore L.S.P., Zhu N., et al. Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: a rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing // Clin. Infect. Dis. 2020. Vol. 71, No. 9. P. 2459–2468. DOI: 10.1093/cid/ciaa530
- De Waele J., Derde L., Bassetti M. Antimicrobial stewardship in ICUs during the COVID-19 pandemic: back to the 90s? // Intensive Care Med. 2021. Vol. 47, No. 1. P. 104–106. DOI: 10.1007/s00134-020-06278-x
- Зайцев А.А., Яковлев С.В., Козлов Р.С., и др. О применении антибактериальной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 // Терапевтический архив. 2020. Т. 92, № 11. С. 4.
- Авдеев С.Н., Дехнич А.В., Зайцев А.А., и др. Внебольничная пневмония. Клинические рекомендации РРО и МАКМАХ, 2021. М.: МЗ РФ, 2021. 133 с. Доступно по: <https://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> Дата доступа 12.06.2022.
- Зайцев А.А., Овчинников Ю.В., Кондратьева Т.В. Анализ клинико-диагностических возможностей инструментов оценки тяжести и прогноза внебольничной пневмонии у пациентов молодого возраста из организованных коллективов // Пульмонология. 2014. № 5. С. 67–72.
- Guan W., Ni Z.Y., Hu Y., et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China // N. Engl. J. Med. 2020. Vol. 382, No. 18. P. 1708–1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032
- Chen N., Zhou M., Dong X., et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study // Lancet. 2020. Vol. 395, No. 10223. P. 507–513. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
- Зайцев А.А., Голухова Е.З., Мамалыга М.Л., и др. Эффективность пульс-терапии метилпреднизолоном у пациентов с COVID-19 // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2020. Т. 22, № 2. С. 88–91. DOI: 10.36488/cmhc.2020.2.88-91
- Zhang G., Hu C., Luo L., et al. Clinical features and short-term outcomes of 221 patients with COVID-19 in Wuhan, China // J. Clin. Virol. 2020. Vol. 127, No. 104364. P. 1–8. DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104364
- Chedid M., Waked R., Haddad E., et al. Antibiotics in treatment of COVID-19 complications: a review of frequency, indications, and

efficacy // J. Infect. Public. Health. 2021. Vol. 14, No. 5, P. 570–576. DOI: 10.1016/j.jiph.2021.02.001

16. Lansbury L., Lim B., Baskaran V., et al. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis // J. Infect. 2020. Vol. 81, No. 2. P. 266–275. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.05.046

REFERENCES

1. Ivchenko EV, Kotiv BN, Ovchinnikov DV, Bucenko SA. Results of the work of the Military Medical Academy research institute of novel coronavirus infection problems through 2020–2021. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2021;23(4):93–104. (In Russ.) DOI: 10.17816/brmma83094

2. Zaicev AA, Chernov SA, Kryukov EV, et al. Practical experience of managing patients with new coronavirus infection COVID-19 in hospital (preliminary results and guidelines). *Lechaschi Vrach*. 2020;(2):76–80. (In Russ.) DOI: 10.26295/os.2020.41.94.014

3. Salukhov VV, Kryukov EV, Chugunov AA, et al. The role and place of glucocorticosteroids in treatment of COVID-19 pneumonia without hypoxemia. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(12):162–172. (In Russ.) DOI: 10.21518/2079-701X-2021-12-162-172

4. Zaicev AA, Chernov SA, Stets VV, et al. Algorithms for the management of patients with a new coronavirus COVID-19 infection in a hospital. Guidelines. *Consilium Medicum*. 2020;22(11):91–97. (In Russ.) DOI: 10.26442/20751753.2020.11.200520

5. Li J, Wang J, Yang Y, et al. Etiology and antimicrobial resistance of secondary bacterial infections in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective analysis. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020;9(1):153. DOI: 10.1186/s13756-020-00819-1

6. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, et al. Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: a rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin Infect Dis*. 2020;71(9):2459–2468. DOI: 10.1093/cid/ciaa530

7. De Waele J, Derde L, Bassetti M. Antimicrobial stewardship in ICUs during the COVID-19 pandemic: back to the 90s? *Intensive Care Med*. 2021;47(1):104–106. DOI: 10.1007/s00134-020-06278-x

8. Zaicev AA, Yakovlev SV, Kozlov RS, et al. On the application of antibacterial therapy in patients with a new coronavirus infection COVID-19. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2020;92(11):4. (In Russ.)

9. Avdeev SN, Dekhnich AV, Zajcev AA, et al. *Community-acquired pneumonia. Clinical recommendations RRO and MAKMAKH*, 2021.

17. Козлов К.В., Ратникова А.К., Гриневич В.Б., и др. Микробиота и кишечная проницаемость как драйверы гастроэнтерологических проявлений новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // Журнал инфектологии. 2021. Т. 13, № 4. С. 57–65. DOI: 10.22625/2072-6732-2021-13-4-57-65

Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation Publishing House; 2021. 133 p. (In Russ.) Available at: <https://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/>

10. Zaicev AA, Ovchinnikov YuV, Kondrat'eva TV. An analysis of diagnostic values of prognostic tools for community-acquired pneumonia in young patients in a closed community. *Pulmonologiya*. 2014;(5):67–72. (In Russ.) DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-5-67-72

11. Guan W, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032

12. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507–513. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7

13. Zaicev AA, Golukhova EZ, Mamalyga ML, et al. Efficacy of methylprednisolone pulse therapy in patients with COVID-19. *Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2020;22(2):88–91. (In Russ.) DOI: 10.36488/cmacc.2020.2.88-91

14. Zhang G, Hu C, Luo L, et al. Clinical features and short-term outcomes of 221 patients with COVID-19 in Wuhan, China. *J Clin Virol*. 2020;127(104364):1–8. DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104364

15. Chedid M, Waked R, Haddad E, et al. Antibiotics in treatment of COVID-19 complications: a review of frequency, indications, and efficacy. *J Infect Public Health*. 2021;14(5):570–576. DOI: 10.1016/j.jiph.2021.02.001

16. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, et al. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020;81(2):266–275. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.05.046

17. Kozlov KV, Ratnikova AK, Grinevich VB, et al. Microbiota and intestinal permeability as drivers of gastroenterological manifestations of new coronavirus infection (COVID-19). *Journal Infectology*. 2021;13(4):57–65 (In Russ.) DOI: 10.22625/2072-6732-2021-13-4-57-65

ОБ АВТОРАХ

Андрей Алексеевич Зайцев, докт. мед. наук, профессор, заслуженный врач РФ, главный пульмонолог, зав. кафедрой пульмонологии (с курсом аллергологии); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0934-7313>; eLibrary SPIN: 6549-5154; Author ID: 217005; e-mail: a-zaicev@yandex.ru

***Андрей Михайлович Макаревич**, канд. мед. наук, зав. пульмонологическим отделением; адрес: Россия, 680028, г. Хабаровск, ул. Серышева, д. 1; eLibrary SPIN: 6640-1971; Author ID: 833938; e-mail: makar-kha@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

Andrey A. Zaicev, M.D., D.Sc. (Medicine), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Chief Pulmonologist, the Head of the Pulmonology (with a course in Allergology) Department; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0934-7313>; eLibrary SPIN: 6549-5154; Author ID: 217005; e-mail: a-zaicev@yandex.ru

***Andrey M. Makarevich**, M.D., Ph.D. (Medicine), Head of Pulmonary Department; address: 1, Serysheva str., Khabarovsk, 680028, Russia; eLibrary SPIN: 6640-1971; Author ID: 833938; e-mail: makar-kha@yandex.ru