



Бактеріальна коінфекція в пацієнтів із COVID-19: поширеність, діагностика, протимікробна терапія

У світі продовжує лютувати наймасштабніша вірусна пандемія в історії людства, спричинена новим коронавірусом SARS-CoV-2, яка за неповних 15 міс забрала понад 2,7 млн людських життів (WHO, 2021). Вторинна бактеріальна інфекція (найчастіше пневмонія) може ускладнювати перебіг тяжких респіраторних вірусних інфекцій, що потребує своєчасної діагностики й антибактеріальної терапії (Rice T. et al., 2012; Klein E. et al., 2016). Феномен супер- або коінфекції описаний під час епідемії грипу та при попередніх спалахах коронавірусних інфекцій – SARS і MERS (Zheng et al., 2003; Assiri et al., 2013). Що стосується інфекції SARS-CoV, то за легкого перебігу частота БКІ становила 20%, сягаючи 70% в осіб, які потребували інвазивної вентиляції (Zheng Z. et al., 2003).

Поширеність і характеристики БКІ в пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2, недостатньо вивчені та доволі неоднозначні, але певна частка смертності при COVID-19 зумовлена вторинними інфекціями (Lansbury L. et al., 2020; Contou D. et al., 2020). За даними багатоцентрового ретроспективного дослідження, проведеного в США, поширеність БКІ на момент госпіталізації у хворих на COVID-19 становила 1,2% (Karaba S.M. et al., 2020). Ретроспективні спостережіння дослідження, проведені в Нью-Йорку та Барселоні, вказують дещо вищі показники – 3,6% (152 з 4267 пацієнтів) та 7,2% (72 з 989 пацієнтів) відповідно (Nori P. et al., 2021; Garcia-Vidal C. et al., 2021). Натомість ретроспективне дослідження, проведене неподалік від Парижа, виявило БКІ у 28% (26/92) пацієнтів із тяжким перебігом COVID-19, які потребували інтенсивної терапії (Contou D. et al., 2020).

На вищу частоту БКІ за тяжкого перебігу COVID-19 вказує низка інших досліджень. Зокрема, в Ухані частота БКІ в пацієнтів із тяжким перебігом сягала 25,5% порівняно з 1,8% в осіб із легким перебігом, $p < 0,001$ (Zhang G. et al., 2020). В Італії серед 16654 пацієнтів із найтяжчим перебігом, які померли, БКІ підтверджено в 11% (Palmieri L. et al., 2020). Нещодавно проведений метааналіз, який включав 30 досліджень, свідчить, що 7% госпіталізованих пацієнтів мали БКІ, але у відділеннях інтенсивної терапії цей показник сягав 14% (Lansbury L. et al., 2020).

Потенційні збудники БКІ при COVID-19

Більшість із виявлених збудників БКІ при COVID-19 належать до патогенів із групи ESKAPE, відомих своєю стійкістю до багатьох антибіотиків (Nori P. et al., 2021). У Нью-Йорку найчастішими

патогенами були *Staphylococcus aureus* (чутливий або резистентний до метициліну), *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* й *Enterobacter spp.* (Nori P. et al., 2020). За даними метааналізу L. Lansbury та співавт. (2020), перше місце серед бактеріальних патогенів у хворих на COVID-19 посідає *Mycoplasma pneumoniae*; приблизно вчетверо рідше (але майже з однаковою частотою) траплялися *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae* та бактерії роду *Enterobacter*.

Діагностика БКІ при COVID-19: виклики та рішення

Незважаючи на меншу поширеність БКІ порівняно з іншими вірусними епідеміями, саме ця пандемія створила унікальну проблему діагностики вторинних інфекцій. У зв'язку зі значними економічними витратами, величезною кількістю пацієнтів, перевантаженням відділень і лікарів, а також із метою мінімізації процедур генерування аерозолів доволі обмежено проводяться посіви мокротиння та крові, а також інвазивні діагностичні процедури (бронхоскопія).

Клінічна підозра на бактеріальну пневмонію при COVID-19 також є проблематичною через феномен перекриття багатьох загальних і респіраторних симптомів – гарячка, слабкість, кашель, задишка. Проте при COVID-19 дихальна недостатність погіршується поступово впродовж першого тижня (аж до залежності від кисню чи потреби в інвазивній вентиляції легень). У таких випадках імовірність приєднання вторинної бактеріальної флори доволі низька; антибіотики призначати не слід (Goldstein E. et al., 2020; Chen X. et al., 2020).

Якщо після початкової фази прогресивного покращення, що триває декілька днів, раптово з'являються ознаки гострої дихальної недостатності чи гостра декомпенсація та/або спостерігаються ознаки сепсису, існує висока імовірність приєднання БКІ у формі негоспітальної чи госпітальної пневмонії або позалегенової нозокоміальної інфекції з урахуванням її можливих джерел, як-от венозні чи сечові катетери. За цих умов емпіричне призначення антибактеріальних препаратів (АБП) відповідно до рекомендацій є обґрунтованим; їхня відміна можлива тільки після виключення БКІ чи встановлення альтернативного діагнозу. Для критично хворих осіб, госпіталізованих із тяжкою дихальною недостатністю, важливим є емпіричне лікування з усіх можливих причин (Goldstein E. et al., 2020; Chen X. et al., 2020).

Доказові ознаки вторинної бактеріальної пневмонії при COVID-19, критерії сепсису та септичного шоку підсумовано в таблиці 1. Ознаки, що можна виявити під час додаткових досліджень, і труднощі, пов'язані з COVID-19, наведено в таблиці 2.

Слід зазначити, що діагноз вторинної пневмонії є особливо проблематичним у пацієнтів із ГРДС, адже візуалізаційні дослідження не диференціюють ураження легень, зумовлене синдромом активації прозапальних цитокінів, притаманним COVID-19, від ушкодження, спричиненого бактеріальними патогенами (Azoulay E. et al., 2020; Goldstein E. et al., 2020). Підозра на БКІ посилюється за підвищення прокальцитоніну, що пояснюється високими концентраціями інтерлейкіну (ІЛ)-1 β , фактора некрозу пухлини- α (ФНП- α) й ІЛ-6. Натомість ФНП- α , який утворюється при вірусній інфекції, пригнічує синтез прокальцитоніну. Отже, дуже високі рівні прокальцитоніну чи їхнє динамічне збільшення частіше свідчать про БКІ (Lippi G., Plebani M., 2020). Вирішальне значення має мікробіологічна діагностика (особливо посів мокротиння), але забір матеріалу від пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2, підвищує ризик інфікування медичних працівників і лаборантів, оскільки поширення інфекції можливе не лише повітряно-крапельним шляхом, а й через прямий контакт із контамінованими вірусом аерозолями (Peng X. et al., 2020; Xu R. et al., 2020), а отримання результатів посіву та чутливості збудника до антибіотиків потребує часу.

Додатковими викликами є застосування кортикостероїдів та інгібіторів ІЛ-6 за тяжкого перебігу при COVID-19. Імуносупресивна дія кортикостероїдів є добре відомою. Що стосується інгібіторів ІЛ-6, то в пацієнтів, які приймають тоцилізумаб, описана відсутність реакції гострофазових показників у відповідь на вторинну бактеріальну інфекцію (Bari S.F. et al., 2013; Yamamoto K. et al., 2015; Vanderbeke L. et al., 2018); його тривале застосування при ревматологічних хворобах підвищує ризик серйозних бактеріальних інфекцій (Nguyen M.T. et al., 2013; Calderón-Goercke M. et al., 2019). Однак невідомо, чи спостерігається аналогічний ефект у разі застосування 1-2 доз препарату (як це рекомендовано при COVID-19).

Антибактеріальна терапія

За даними більшості джерел, мікробіологічно підтверджена БКІ з'являється менш ніж у 5% пацієнтів із COVID-19, проте від 50 до 98% хворих отримують АБП (Lansbury L. et al., 2020; Vaughn V.M. et al., 2020; Garcia-Vidal C. et al., 2020; Langford B.J. et al., 2020; Hughes S. et al., 2020). Хоча антибіотики не впливають на SARS-CoV-2, їх часто з різних причин призначають як ПЛР-позитивним пацієнтам, так і особам із підозрою на COVID-19. Недоцільне застосування АБП спричиняє дедалі більше занепокоєння серед учених і лікарів, оскільки може зумовити розвиток бактеріальної резистентності й інфекції *Clostridioides difficile* (Cheng L.S.-K. et al., 2020).

З іншого боку, поява БКІ все ж можлива, особливо за умови тяжкого перебігу COVID-19, що посилює системне запалення й тяжкість хвороби, негативно впливає на прогноз і зношує менше у 2,5 рази підвищує ризик смерті (Lim Y.K. et al., 2019; Tan L. et al., 2020; Martins-Filho P.R. et al., 2020). В останньому протоколі Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України рекомендовано призначати антибактеріальну терапію лише за підозри на БКІ за середньотяжкого та тяжкого перебігу COVID-19.

СОРЦЕФ®
ЦЕФИКСИМ
ВІРНИЙ ВИБІР

АЛКАЛОІД СКОРПЕ

1 раз на добу

СОРЦЕФ®
Клінічна інформація
Таблетки для перорального застосування

СОРЦЕФ®

Таблиця 1. Критерії бактеріальної пневмонії, сепсису та септичного шоку в пацієнтів із COVID-19

Таблиця 1. Критерії бактеріальної пневмонії, сепсису та септичного шоку в пацієнтів із COVID-19	
Бактеріальна пневмонія	✓ поява чи рецидив гарячки ✓ поява чи зміна характеру мокротиння ✓ поява лейкоцитозу та/або збільшення кількості нейтрофілів у периферичній крові ✓ результати візуалізаційних методів збігає з пневмонією ✓ поява чи збільшення потреби в кисні
Сепсис	✓ загрозлива для життя дисфункція органів, спричинена некерованою відповіддю на підозрювану чи доведену інфекцію. - Ознаки дисфункції органів: • змінений психічний статус; • утруднене чи швидке погіршення дихання; • низька киснева сатурація; • олігурія; • тахікардія, слабкий пульс; • артеріальна гіпотензія; • плямистість шкіри; • лабораторні зміни: гіпербілірубінемія, коагулопатія, тромбоцитопенія, ацидоз, підвищення лактату в крові
Септичний шок	✓ персистуюча гіпотензія, незважаючи на поповнення об'єму циркулюючої крові ✓ потреба у вазопресорах для підтримки середнього артеріального тиску ≥ 65 мм рт. ст. ✓ рівень лактату в сироватці крові > 2 ммоль/л

Таблиця 2. Можливі лабораторно-інструментальні ознаки бактеріальної коінфекції та їхні особливості при COVID-19

Лабораторні маркери	
Нейтрофільний лейкоцитоз	Характерний для типових бактеріальних інфекцій, але не для атипівих збудників. Для COVID-19 притаманні нормальна/низька кількість лейкоцитів із лімфопенією або лімфопенією за тяжкого перебігу (Ding Q. et al., 2020; Yang X. et al., 2020; Huang C. et al., 2020)
C-реактивний протеїн, ШОЕ	Це неспецифічні маркери запалення, що здебільшого підвищені при COVID-19. Отже, їхнє диференційне значення для виключення БКІ є нульовим (Michot J. et al., 2020; Wong H. et al., 2020; Kanne J. et al., 2020)
Прокальцитонін	Підвищення через 2-4 год, пік - 12-24 год. Підвищується при БКІ, але не є специфічним показником, оскільки високі показники можливі за гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС), тяжкого ушкодження серця та нирок, поліорганної недостатності (Metlay J. et al., 2019). За легкого перебігу COVID-19 переважно в нормі (<0,5 мкг/л); за тяжкого - часто >0,5 мкг/л (Zhou F. et al., 2020; Yang X. et al., 2020). Однак нормальний рівень мінімізує ймовірність БКІ, тому може бути критерієм припинення антибіотикотерапії (Bloomfield M. et al., 2019; Xu X. et al., 2020)
Мікробіологічні методи	
Посів	Позитивні результати посіву мокротиння (трахеального аспірату в пацієнтів на механічній вентиляції) та крові слід проводити всім до початку антибіотикотерапії. За відсутності клініко-рентгенологічних ознак бактеріальної пневмонії позитивна респіраторна культура є наслідком колонізації (особливо в осіб із попередньою пневмонією чи зміною анатомії дихальних шляхів)
Швидкі тести	Усім пацієнтам із підозрою на негоспітальну пневмонію доцільно визначати антиген <i>Streptococcus pneumoniae</i> в сечі; за підозри на атипіві збудники доцільно визначити антиген <i>Legionella pneumophila</i> в сечі чи IgM/IgG до <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Візуалізаційні методи	
Рентгенограма легень	Для бактеріальної пневмонії характерна поява лобарної/сегментарної альвеолярної інфільтрації ± «повітряні бронхограми». За легкого перебігу COVID-19 або на ранніх стадіях (перші 5-8 днів) зміни відсутні; згодом з'являються зміни, притаманні атипівій пневмонії (Kooarak S. et al., 2020); двобічні мультилобарні ушкодження за типом «матового скла» округлої форми різних розмірів периферичної (субплевральної) чи базальної локалізації, зливі інфільтрати або ушкодження легеневої тканини; відсоток ураження корелює з тяжкістю хвороби. Однією з ушкоджень легеневої тканини за типом «матового скла» центральної та прикореневої локалізації, кавітація, лімфаденопатія і плевральний випіт не є типовими для COVID-19 (Rodrigues J. et al., 2020; Guan W. et al., 2020)
Комп'ютерна томографія легень	Сегментарна чи лобарна фокальна щільна консолідація із затемненням або без нього за типом «матового скла» свідчить про бактеріальну пневмонію, хоча ці зміни складно ідентифікувати за тяжкого перебігу COVID-19 із ГРДС (Pan F. et al., 2020). Типові зміни при COVID-19: численні двобічні поліморфні субплевральні периферичні ушкодження за типом «матового скла»; ретикулярні зміни за типом «бруківки»; ділянки консолідації, перилобарні та бронховаскулярні ушкодження; повторні бронхограми, тракційні бронхоектази (Wang D. et al., 2020; Pan F. et al., 2020; Lee E. et al., 2020; Zhao W. et al., 2020). За щільністю патологічні зміни є «мякими» до 600 HU; за приєднання БКІ щільність інфільтратів збільшується (Гуменюк М.І. та співавтор, 2020)

Емпірична терапія має бути ефективною проти всіх можливих патогенів на підставі клінічного діагнозу (наприклад, негоспітальна чи госпітальна пневмонія), епідеміологічних даних і регіональних даних щодо бактеріальної резистентності. Пацієнтам у тяжкому стані рекомендовано розпочинати емпіричну протимікробну терапію з урахуванням усіх імовірних збудників упродовж 1 год від установлення сепсису та протягом 4 год від установлення діагнозу бактеріальної пневмонії. Ефективність АБП потрібно оцінювати щодня для своєчасного прийняття рішення про деескаляцію та перехід із внутрішньовенного на пероральний шлях введення. Тривалість емпіричної протимікробної терапії має бути настільки короткою, наскільки це можливо; зазвичай 3-5 діб із подальшим призначенням цілеспрямованої антибактеріальної терапії після отримання результатів бактеріологічного дослідження (наказ МОЗ України № 2116 від 17.09.2020). Визначення рівня прокальцитоніну на початку лікування та через 24-48 год може бути

корисним маркером деескалації антибіотиків (Campbell L. et al., 2011). Якщо через 48 год джерело мікроорганізмів не ідентифіковане, рівень прокальцитоніну $<0,5$ мкг/л або на $\geq 80\%$ нижчий від пікової концентрації, АБП доцільно відмінити (Xu X. et al., 2020).

Для емпіричного лікування позаликарняної (середньотяжкого, тяжкого перибігу) та нозокоміальної пневмонії рекомендовано застосовувати цефалоспорины III покоління, а також респіраторні фториноли. За тяжких інфекцій можна розглянути призначення комбінації зазначених класів АБП (наказ МОЗ України № 2116 від 17.09.2020). На вітчизняному ринку зазначені класи представлені препаратами Сорцеф® (цефтріаксон) і Тімоксі® (моксифлоксацин) виробництва компанії «Алкалоїд АД-Скоп'є» (Республіка Македонія).

Цефіксим має хороший профіль безпеки, що вкрай важливо при COVID-19 з огляду на ймовірність поліорганного ураження та значного порушення функції елімінаційних органів. Бактерицидна дія цефіксиму зумовлена пригніченням

синтезу клітинної мембрани бактерій у процесі реплікації. Цефексим ефективний щодо більшості патогенів БКІ, які часто трапляються при COVID-19, зокрема *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.* і *Escherichia coli*. Цефексим має зручний спосіб застосування – 1 або 2 р/добу незалежно від прийому їжі.

Моксифлоксацин – це респіраторний фторхінолон IV покоління з бактерицидною дією, зумовленою пригніченням топоізомераз II та IV, які беруть участь у реплікації, транскрипції та синтезі бактеріальної ДНК (Correia S. et al., 2017). Завдяки великому об'єму розподілу та значній проникності він є високоефективним *in vivo*, добре накопичується в тканинах і клітинах-мішенях (слизова оболонка бронхів, бронхіальний секрет, альвеолярні макрофаги) в концентраціях, які значно перевищують мінімально пригнічувальні рівні та концентрацію в плазмі крові. Саме ця властивість зумовлює високий рівень ерадикації внутрішньоклітинних атипових збудників, які часто спричиняють БКІ у хворих на COVID-19 (Lansbury L. et al., 2020). Іншою особливістю є активність проти 97% усіх відомих анаеробів. Завдяки здатності інгібувати обидві топоізомери деякі бактерії залишаються чутливими до моксифлоксацину за умови резистентності до інших хінолонів. Суттєвою перевагою моксифлоксацину є висока ефективність щодо бактерій, стійких до β-лактамних і макролідних АБП, оскільки механізми резистентності до зазначених класів не пов'язані на резистентність до моксифлоксацину. Наприклад, активність моксифлоксацину щодо *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* є набагато вищою,

ніж в амоксициліну, гентаміцину, ванкоміцину й інших фторхінолонів. Моксифлоксацин демонструє сприятливий профіль безпеки та переносимості, частота побічних явищ після його призначення в дозі 400 мг/день не відрізнялася від частоти антибіотиків порівняння.

Нещодавнє дослідження *in silico* продемонструвало здатність оксидифлосадину зв'язуватися з основною протеазою SARS-CoV-2 (M^{pro}), що свідчить про можливість пригнічення реплікації вірусу. Здатність до зв'язування з активним центром M^{pro} виявилася сильнішою, ніж у хлорохіну та нелфінавіру – антиретровірусного засобу з класу інгібіторів протеаз (Marciniec K. et al., 2020). Оксидифлосадин демонструє імуномодуляторні властивості, що може зменшувати запальну відповідь і пригнічення прозапальних цитокінів – IL-6 і ФНП (Choi J.H. et al., 2003).

Отже, незважаючи на відносно низьку поширеність БКІ в пацієнтів із легким перебігом COVID-19, її частота зростає за тяжких і критичних форм коронавірусної інфекції, суттєво погіршуючи прогност. Значний перехрест клінічних і лабораторно-рентгенологічних ознак COVID-19 і БКІ часто створює діагностичні труднощі. За підозри на БКІ слід призначити антибактеріальну терапію. Як препарати для емпіричної терапії запропоновано цефалоспорины III покоління та респіраторні фторхінолони. На вітчизняному ринку гідними представниками цих класів є Сорбекс® (цефіксим) і Тімокс® (моксифлоксацин) виробництва європейської компанії «Алколоїд АЛ-Скоп'є».

Підготувала **Ольга Корольук**

ТІМОКСІ

Моксифлоксацин

НАДІЙНИЙ ВИБІР

ТІМОКСІ

Склад: тимоксин. 1 таблетка містить моксифлоксацину 400 мг. Лекарська форма: Таблетки, покриті білою оболонкою. Фармакотерапевтична група: Протимікробні засоби для системного застосування. Антибактеріальні засоби групи фтораноліди. Код АТХ J01M A14. Фармакологічні властивості: Фармакокінетика: Метаболізм: Моксифлоксацин – в метаболічно-активний засіб із широким спектром бактеріцидні дії. Клінічні характеристики: Показання	Лікування інфекційно-запальних бактеріальних інфекцій, спричинених чутливими до тимоксину мікроорганізмами, у пацієнтів віком від 18 років. Гострий бактеріальний синусит. Лікування короткотривалого обструктивного захворювання легень. Непридатність пиванам. Застосування препарату організм милого та поверхню та середнього суглоба Особі застереження та дози. Дозування: Рекомендована доза становить 1 таблетку (400 мг) моксифлоксацину на день. Тривалість лікування: Застосування короткотривалого обструктивного захворювання легень, виключаючи бронхіт – 5-10 днів.	непридатність пиванам – 10 днів; гострий бактеріальний синусит – 7 днів; запальне захворювання органів милого та поверхню та середнього суглоба – 14 днів. Діти: Моксифлоксацин протипоказаний дітям (віком до 18 років). Умови: По 7 таблеток у blister. Виробник: АЛКАЛОІД АД Сербія Місця розповсюдження виробника: Тимоксін Сербія, Македонія, 12, Скопје, 1000, Республіка Македонія
---	---	---

Р/В/НА/17182/01/01/Нале МЗД №134 від 26.01.2021 Даний матеріал призначений для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики та для публікації у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників.