

Лечение вторичной бактериальной пневмонии у пациентов с COVID-19

Ali Hassoun, MD, MEDSCAPE *адаптированный перевод*

Введение

Вторичная бактериальная пневмония является осложнением многих вирусных респираторных заболеваний, вносит существенный вклад в заболеваемость и смертность, наблюдаемые при вирусных пандемиях. Например, во время пандемий гриппа 1918-1919, 1957-1958 и 1968 годов подавляющее большинство смертей было вызвано вторичной бактериальной инфекцией.

Несмотря на недостаточность данных, оценочная распространенность вторичных бактериальных инфекций среди всех пациентов с COVID-19 довольно низкая - от 8,1% до 14,3%. Однако, этот показатель выше среди пациентов в критическом состоянии. Одно исследование, проведенное в Китае, выявило вторичные бактериальные инфекции у 34,5% пациентов с критическим состоянием, в сравнении с 3,9% у пациентов с умеренным тяжестью заболевания. Вместе с тем, исследование, проведенное в Ухане (Китай) показало, что вентилятор ассоциированная бактериальная пневмония (ВАБП), возникла у 31% пациентов, нуждающихся в искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Подобно пандемии гриппа, ВАБП ассоциируется со значительной смертностью. В исследовании в Ухане у 28 из 191 госпитализированного пациента с COVID-19 развились вторичные бактериальные инфекции, и 96,5% из них скончались.

Раннее выявление ВАБП и внутрибольничной бактериальной пневмонии (ВБП) может способствовать успеху лечения. Тем не менее, поскольку их симптомы могут совпадать с симптомами, связанными с COVID-19, эти инфекции трудно дифференцировать. Кроме того, использование стероидов и ингибиторов интерлейкина 6, таких как тоцилизумаб, для устранения цитокинового шторма, наблюдаемого при COVID-19, подавляет общие проявления сепсиса, такие как лихорадка, повышенное количество лейкоцитов и мокроты, что делает пациентов более предрасположенными к атипичным инфекциям.

Когда ВАБП и внутрибольничная бактериальная пневмония может быть заподозрена?

Обычно при COVID-19 пневмония, возникающая в первые 7-10 дней, скорее всего, связана с вирусной инфекцией, а не с бактериальной инфекцией.

Однако, чем дольше пациент остается в больнице, тем выше вероятность вторичной бактериальной инфекции. Будь то ВАБП или ВБП, пациенты могут демонстрировать, например, впервые возникшую лихорадку, повышенное выделение мокроты, учащенное дыхание, гипотензию и повышенную потребность в кислороде. Если пациент находится на инвазивной ИВЛ(интубирован), ПДКВ и FiO₂ вдыхаемого воздуха необходимо увеличить. В лабораторных показателях будет наблюдаться лейкоцитарный сдвиг влево, за счет увеличения нейтрофилов. Кроме того, нужно оценивать появление новых инфильтративных изменений на рентгенограмме грудной клетки в динамике. В целом, подозрение на ВАБП или ВБП может быть усмотрено при прогрессировании указанных симптомов по сравнению с изначальными.

Какие случаи вы можете наблюдать?

Наблюдалась женщина, 50 лет с множественной миеломой и гипогаммаглобулинемией. Ей поставили диагноз COVID-19, и она была госпитализирована из-за обострения одышки. Первоначально она лечилась от COVID19, но из-за значительного объема поражения легких она продолжала принимать стероиды и долгое время нуждалась в высокопоточной терапии кислородом. Через несколько недель ей внезапно стало плохо. У нее развилась одышка, возникла гипотензия, и ей потребовалась интубация. В посевах крови и мокроты был выявлен метициллин-резистентный золотистый стафилококк (MRSA), а компьютерная томография показала новое полостное поражение в левой верхней доле, указывающее на деструктивную пневмонию. Мы лечили ее ванкомицином, а затем переключили на телаванцин из-за устойчивости к первому в посевах крови. Пациентка стабильна, но все еще находится на ИВЛ. Это один из примеров осложнений, которые могут развиваться у пациентов из-за длительной стероидной терапии в больнице.

Другой пример - мужчина 52 лет, который поступил с COVID-19, одышкой и очень высокими маркерами воспаления. Мы применяли глюкокортикоиды и тоцилизумаб, и сначала ему стало лучше, но затем состояние значительно ухудшилось. У него развились новые инфильтративные изменения, но посева крови были отрицательными. Проводилась ИВЛ с двухуровневым положительным давлением в дыхательных путях (BiPAP), терапия цефепимом и линезолидом в течение 8 дней. С улучшением он был выписан из отделения интенсивной терапии, но затем снова попал туда, с повторной интубацией трахеи. В культуре крови и мокроты идентифицированы энтеробактерии и псевдомонады с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ). После лечения цефепимом и тобрамицином с помощью небулайзера наступило улучшение, но потребовалась трахеостомия из-за длительной ИВЛ.

Данные серьезные осложнения наблюдались отнюдь не у пожилых пациентов. Мы наблюдаем это у самых разных пациентов, в данном случае у пациентов в возрасте от 50.

Как диагностировать и лечить ВАБП и ВБП в эпоху COVID-19?

У больных COVID19 очень важно провести посев крови и мокроты. Между разными сообществами врачей ведутся споры о том, какая из этих культур наиболее полезна. Посев крови всегда важен, как и посев мокроты. Некоторые сообщества интенсивной терапии предпочитают проводить посевы с помощью бронхоальвеолярного лаважа (deep cultures) с количественным посевом, если пациент интубирован. Тем не менее, сообщество инфекционистов США не рекомендует слишком инвазивные процедуры, поскольку часто их сложно выполнить. Предпочтительно делать аспират из трахеи, из которого вы отправляете на окрашивание по Грамму и посев. Вместе с тем отмечено, что некоторые пациенты, принимающие иммуносупрессивные стероиды / ингибиторы IL-6, приобретают грибковые инфекции, такие как аспергиллез.

Кроме того, методы визуализации очень важны для выявления новой инфильтрации на рентгеновском снимке грудной клетки или компьютерной томографии. Исследование маркеров воспаления, например С-реактивного белка (СРБ), ферритина и лактатдегидрогеназы, важно для определения активности воспаления. Необходимо также ориентироваться на прокальцитонин (РСТ), но РСТ может быть более полезным при принятии решения о продолжении приема антибиотика, чем в качестве первичного диагностического инструмента. Это особенно верно для ВАБП и ВБП. Недавнее исследование показало, что прокальцитонин может исключить вторичные бактериальные инфекции с хорошей прогностической ценностью, поэтому он может помочь врачам решить, следует ли прекратить терапию антибиотиками.

В дополнение к посевам, методам визуализации и оценке воспалительных маркеров, существует также мультиплексное ПЦР-тестирование, при котором можно проводить скрининг как на бактериальные, так и на вирусные возбудители. Такие исследования еще не одобрены и не рекомендованы, но у них отмечены некоторые преимущества. Ранние данные из РКИ показывают, что мультиплексное ПЦР-тестирование может выявить *Pseudomonas*, *Staphylococcus aureus* и MRSA, которые являются патогенами, с которыми врачи обычно сталкиваются и которые обеспечивают большее покрытие по диагностическому поиску. Это особенно ценно, потому что многие пациенты с COVID-19 получающие противомикробные препараты широкого спектра действия никогда не прекращают эскалацию, что вызывает опасения по

поводу устойчивости микрофлоры к противомикробным препаратам и суперинфекций *Clostridium difficile*.

Насколько важно своевременное и корректное введение антибиотиков и какие факторы следует учитывать при выборе лечения?

Показано, что антимикробную терапию необходимо начинать как можно раньше. Однако это должна быть соответствующая и эффективная терапия, а это значит, необходимо учитывать множество факторов.

Как долго пациент находится в больнице? Каковы их факторы риска? Какова местная устойчивость к противомикробным препаратам в вашей больнице? Пациент уже принимал антибиотики?

Как только рассмотрели эти факторы, *нужно начать терапию в течение нескольких часов*, а не 24 или 48 часов, потому что отсроченная терапия увеличивает риск осложнений. Исследования по сепсису показали, что каждый час отсрочки антимикробной терапии увеличивает риск заболеваемости и смертности. Раннее выявление данных инфекций увеличивает вероятность успешного лечения.

Какие антибиотики используются для лечения возможной и подтвержденной ВАБП или ВБП?

Об этом говорится в рекомендациях Американского Общества Инфекционных Болезней (Infectious Diseases Society of America, IDSA) для ВАБП или ВБП. Практическое применение зависит от факторов риска, рассмотренных выше. Например, если распространенность MRSA превышает 20% в отделении интенсивной терапии или отделении, где вы выбираете антибиотик, стартовую терапию нужно проводить с покрытием MRSA (таб. 1 и 2). Аналогично и с антибиотиками широкого спектра, в зависимости от распространенности *Pseudomonas* и микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью. Если их распространенность превышает 10%, может потребоваться рассмотреть два средства широкого спектра действия для перекрытия грамотрицательной флоры, а не одно.

A. Gram-Positive Antibiotics With MRSA Activity	B. Gram-Negative Antibiotics With Antipseudomonal Activity: β -Lactam-Based Agents	C. Gram-Negative Antibiotics With Antipseudomonal Activity: Non- β -Lactam-Based Agents
Glycopeptides ^a Vancomycin 15 mg/kg IV q8–12h (consider a loading dose of 25–30 mg/kg \times 1 for severe illness)	Antipseudomonal penicillins ^b Piperacillin-tazobactam 4.5 g IV q6h ^b	Fluoroquinolones Ciprofloxacin 400 mg IV q8h Levofloxacin 750 mg IV q24h
OR	OR	OR
Oxazolidinones Linezolid 600 mg IV q12h	Cephalosporins ^b Cefepime 2 g IV q8h Ceftazidime 2 g IV q8h	Aminoglycosides ^{a,c} Amikacin 15–20 mg/kg IV q24h Gentamicin 5–7 mg/kg IV q24h Tobramycin 5–7 mg/kg IV q24h
	OR	OR
	Carbapenems ^b Imipenem 500 mg IV q6h ^d Meropenem 1 g IV q8h	Polymyxins ^{a,e} Colistin 5 mg/kg IV \times 1 (loading dose) followed by 2.5 mg \times (1.5 \times CrCl + 30) IV q12h (maintenance dose) [135] Polymyxin B 2.5–3.0 mg/kg/d divided in 2 daily IV doses
	OR	
	Monobactams ^f Aztreonam 2 g IV q8h	

Choose one gram-positive option from column A, one gram-negative option from column B, and one gram-negative option from column C. Note that the initial doses suggested in this table may need to be modified for patients with hepatic or renal dysfunction.

Abbreviations: CrCl, creatinine clearance; IV, intravenous; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

^a Drug levels and adjustment of doses and/or intervals required.

^b Extended infusions may be appropriate. Please see section XIII on pharmacokinetic/pharmacodynamic optimization of antibiotic therapy.

^c On meta-analysis, aminoglycoside regimens were associated with lower clinical response rates with no differences in mortality.

^d The dose may need to be lowered in patients weighing <70 kg to prevent seizures.

^e Polymyxins should be reserved for settings where there is a high prevalence of multidrug resistance and local expertise in using this medication. Dosage is based on colistin base activity (CBA).

Table 1. IDSA Recommendations for Empiric Treatment for VABP Where Empiric MRSA Coverage and Double Antipseudomonal/Gram-negative Coverage Are Appropriate

Not at High Risk of Mortality ^a and no Factors Increasing the Likelihood of MRSA ^{b,c}	Not at High Risk of Mortality ^a but With Factors Increasing the Likelihood of MRSA ^{b,c}	High Risk of Mortality or Receipt of Intravenous Antibiotics During the Prior 90 d ^{a,c}
One of the following:	One of the following:	Two of the following, avoid 2 β -lactams:
Piperacillin-tazobactam ^d 4.5 g IV q6h	Piperacillin-tazobactam ^d 4.5 g IV q6h	Piperacillin-tazobactam ^d 4.5 g IV q6h
OR	OR	OR
Cefepime ^d 2 g IV q8h	Cefepime ^d or ceftazidime ^d 2 g IV q8h	Cefepime ^d or ceftazidime ^d 2 g IV q8h
OR	OR	OR
Levofloxacin 750 mg IV daily	Levofloxacin 750 mg IV daily Ciprofloxacin 400 mg IV q8h	Levofloxacin 750 mg IV daily Ciprofloxacin 400 mg IV q8h
	OR	OR
Imipenem ^d 500 mg IV q6h	Imipenem ^d 500 mg IV q6h	Imipenem ^d 500 mg IV q6h
Meropenem ^d 1 g IV q8h	Meropenem ^d 1 g IV q8h	Meropenem ^d 1 g IV q8h
	OR	OR
	Aztreonam 2 g IV q8h	Amikacin 15–20 mg/kg IV daily Gentamicin 5–7 mg/kg IV daily Tobramycin 5–7 mg/kg IV daily
		OR
		Aztreonam ^e 2 g IV q8h
	Plus: Vancomycin 15 mg/kg IV q8–12h with goal to target 15–20 mg/mL trough level (consider a loading dose of 25–30 mg/kg \times 1 for severe illness)	Plus: Vancomycin 15 mg/kg IV q8–12h with goal to target 15–20 mg/mL trough level (consider a loading dose of 25–30 mg/kg IV \times 1 for severe illness)
	OR	OR
	Linezolid 600 mg IV q12h	Linezolid 600 mg IV q12h
		If MRSA coverage is not going to be used, include coverage for MSSA. Options include: Piperacillin-tazobactam, cefepime, levofloxacin, imipenem, meropenem. Oxacillin, nafcillin, and ceftazidime are preferred for the treatment of proven MSSA, but would ordinarily not be used in an empiric regimen for HAP.
		If patient has severe penicillin allergy and aztreonam is going to be used instead of any β -lactam-based antibiotic, include coverage for MSSA.

Table 2. IDSA Recommendations for HABP (Non-Ventilator)

Для лечения грамотрицательной флоры обычно используются бета-лактамы широкого спектра действия, такие как цефепим, пиперациллин, тазобактам

или меропенем, вместе с хинолоном или аминогликозидом. Для терапии MRSA в основном используются ванкомицин или линезолид, либо телаванцин в качестве средства третьей линии. Аналогично начинается и эмпирическое лечение. Очень важно идентифицировать патогены при посеве, а затем, как только получили результат, снизить уровень терапии, а не проводить пациенту двойную терапию в течение длительного времени.

Что следует учитывать при дозировании и мониторинге лекарств?

Программы контроля над противомикробными препаратами и служба клинической фармакологии работают с аптеками, чтобы своевременно рекомендовать и корректировать их дозировки. Для ряда инфекций, таких как MRSA, использование дозирования на основе фармакокинетики имеет значение для снижения смертности и заболеваемости. Типичная продолжительность лечения составляет от 7 до 8 дней, но ее следует корректировать в зависимости от признаков клинической стабилизации, восприимчивости микроорганизмов к терапии и возможного возникновения побочных эффектов.

Как COVID-19 повлиял на использование антибиотиков?

К сожалению, COVID-19 существенно и отрицательно повлиял на контроль применения антибиотиков в клинической практике. Все клинические медицинские службы, борющиеся с COVID-19, оказывались под огромным давлением. Например, чтобы найти больничные койки для пациентов, продолжается сильное давление на медицинских работников. Клиницисты перегружены работой, часто перераспределены в другие подразделения. Все это, наряду с неправильным назначением и отсутствием последующего наблюдения, привело к чрезмерному использованию и злоупотреблению антибактериальной терапией. Несмотря на то, что распространенность вторичной бактериальной пневмонии среди всех пациентов с COVID-19 невысока, более 88% из них получали антибиотики от потенциальных, но неподтвержденных инфекций. Недостаточно доказательств в пользу широкого эмпирического использования антибиотиков среди госпитализированных пациентов с COVID-19, особенно тех, кто не находится в критическом состоянии.

Что можно сделать для сохранения контроля над применением антибиотиков?

Традиционные маркеры, используемые при назначении антибактериальных препаратов, такие как показатели ЖВФ, количество лейкоцитов, СРБ и использование визуализации, являются абнормальными при COVID-19. Вместе с тем, показано, что уровень прокальцитонина (PCT) на момент

поступления в ОРПТ может помочь предсказать вирусную или бактериальную инфекцию. Уровень РСТ выше 1,00 мкг / л может указывать на вторичную бактериальную пневмонию/инфекцию, тогда как уровень ниже 0,25 мкг / л их исключает. Таким образом, при контроле прокальцитонина каждый день в течение 3-дневного периода, если он продолжает оставаться низким или снижается, то, вероятно, нет убедительных доказательств бактериальной пневмонии. Однако основная проблема с COVID-19 заключается в том, что вторичная бактериальная пневмония может возникнуть через 7-10 дней, в то же самое время, когда начинается цитокиновый шторм, связанный с COVID-19. Поэтому оба фактора могут повлиять на уровень прокальцитонина. По этой причине прокальцитонин не особенно полезен при диагностике ВАБП или ВБП.

Для каждой клиники важно иметь команду по контролю над антибактериальными препаратами (antimicrobial stewardship team), для сокращения ненужного использования антибиотиков, с отслеживанием чувствительности, необходимости коррекции/отмены; с переходом на пероральные антибиотики, когда это возможно. Идеальная группа по контролю за антимикробными препаратами должна включать представителей фармацевтических, инфекционных и микробиологических подразделений, но в действительности это зависит от того, кто есть в наличии в каждом учреждении.

Ссылка на оригинал: <https://www.medscape.org/viewarticle/949295>