

**ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ**

СОГЛАСОВАНО

Главный внештатный специалист
пульмонолог
Департамента здравоохранения
города Москвы


_____ А.С. Белевский

« _____ » _____ 2020 года

Главный внештатный специалист
клинический фармаколог
Департамента здравоохранения
города Москвы


_____ М.В. Журавлева

« _____ » _____ 2020 года

РЕКОМЕНДОВАНО

Экспертным советом по науке
Департамента здравоохранения
города Москвы



« _____ »

_____ 2020 года

**АЛГОРИТМ НАЗНАЧЕНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ
SARS-CoV-2 - АССОЦИИРОВАННОМ ПОВРЕЖДЕНИИ ЛЕГКИХ
У ПАЦИЕНТОВ С COVID - 19**

Методические рекомендации № 41

Москва 2020

УДК 615.035+616.24-002+614.4
ББК 52.81,52.82,52.817.21
С А456

Организация-разработчик:

Государственное бюджетное учреждение города Москвы «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы»

Составители: А.С. Белевский, М.В. Журавлева, Т.Р. Каменева, Е.А. Безлепко, Б.А. Родионов, С.Д. Митрохин, Т.В. Шахова, С.В. Никифорова, И.Н. Сычев, Г.В. Илюнина, Е.В. Кузнецова, Т.Н. Молостова, Н.Ю. Кравченко, Г.Е. Баймаканова

Рецензенты:

Профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) д.м.н. Н.Б. Лазарева

Профессор кафедры пульмонологии ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России, д.м.н. Э.Х. Анаев

А456 Алгоритм назначения антибактериальной терапии при SARS-CoV-2 – ассоциированном повреждении легких у пациентов с COVID-19/ Методические рекомендации. – Под редакцией А.С. Белевского, М.В. Журавлевой. – Москва. – 2020- 13с.

Предназначение:

Методические рекомендации адресованы руководителям медицинских организаций и их заместителям, врачам пульмонологам, клиническим фармакологам, анестезиологам-реаниматологам, госпитальным эпидемиологам, терапевтам.

За представленные данные в методических рекомендациях авторы несут персональную ответственность.

Данный документ является собственностью Департамента здравоохранения города Москвы и не подлежит тиражированию и распространению без соответствующего разрешения.

ISBN

© Коллектив авторов, 2020

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБТ	– антибактериальная терапия
БА	- бронхиальная астма
ВП	- внебольничная пневмония
КТ ОГК	- компьютерная томография органов грудной клетки
ОРДС	- острый респираторный дистресс-синдром
ПРВ	– полирезистентные возбудители
СРБ	- С-реактивный белок
ХБП	- хроническая болезнь почек
ХОБЛ	- хроническая обструктивная болезнь легких
АСЕ2	- ангиотензинпревращающий фермент II типа
MRSA	- метициллин-резистентный <i>Staphylococcus aureus</i>
MSSA	- метициллин-чувствительный <i>Staphylococcus aureus</i>
SpO2 -	- насыщение крови кислородом по данным пульсоксиметрии

ВВЕДЕНИЕ

9 января 2020 года Всемирная организация здравоохранения объявила об обнаружении китайскими органами здравоохранения нового коронавируса, позже классифицированного как SARS-CoV-2, вызывающего заболевание COVID-19 (от *англ.* COrona VIRus Disease 2019).

9 марта 2020 года Всемирная организация здравоохранения объявила о пандемии COVID-19.

Коронавирусы (Coronaviridae) представляют большое семейство РНК-содержащих вирусов, которые способны инфицировать человека и некоторых животных.

Новый коронавирус SARS-CoV-2 – это одноцепочечный РНК-содержащий вирус, который относится к семейству Coronaviridae (линия Beta-CoV B). Вирус SARS-CoV-2 отнесен ко II группе патогенности, как и некоторые другие представители этого семейства (вирус SARS-CoV, MERS-CoV) [1].

Коронавирус SARS-CoV-2 предположительно является рекомбинантным вирусом между коронавирусом летучих мышей и неизвестным по происхождению коронавирусом. Генетическая последовательность SARS-CoV-2 сходна с последовательностью SARS-CoV по меньшей мере на 79%.

Входными воротами SARS-CoV-2 являются эпителий верхних дыхательных путей и эпителиоциты желудка и кишечника. Начальным этапом заражения является проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени, которые имеют рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II типа (ACE2). Рецепторы ACE2 представлены на клетках дыхательного тракта, почек, пищевода, мочевого пузыря, подвздошной кишки, сердца, центральной нервной системы. При этом основной и быстро достижимой мишенью являются альвеолярные клетки II типа легких, что определяет развитие пневмонии. Кроме того, обсуждается роль CD147 в инвазии клеток SARS-CoV-2 [1, 5].

Эпидемиологические данные свидетельствуют о высокой контагиозности SARS-CoV-2, который передается воздушно-капельным, фекально-оральным и контактно-бытовым путями.

Основным источником инфекции является больной человек, в том числе находящийся в инкубационном периоде заболевания.

Стандартное определение случая заболевания COVID-19[1]:

Подозрительный на COVID-19 случай	Клинические проявления острой респираторной инфекции (температура тела выше 37,5 °C и один или более из следующих признаков: кашель - сухой или со скудной мокротой, одышка, ощущение заложенности в грудной клетке, насыщение крови кислородом по данным пульсоксиметрии менее 96%, боль в горле, насморк и другие катаральные симптомы, слабость, головная боль, аносмия, диарея) при отсутствии других известных причин, которые объясняют клиническую картину вне зависимости от эпидемиологического анамнеза
Вероятный	1. Клинические проявления острой респираторной инфекции

случай COVID-19	<p>(температура тела выше 37,5 °С и один или более признаков: кашель, сухой или со скудной мокротой, одышка, ощущение заложенности в грудной клетке, насыщение крови кислородом по данным пульсоксиметрии менее 96%, боль в горле, насморк и другие катаральные симптомы, слабость, головная боль, anosmia, диарея) при наличии хотя бы одного из эпидемиологических признаков:</p> <ul style="list-style-type: none"> - возвращение из зарубежной поездки за 14 дней до появления симптомов; - наличие тесных контактов в течение последних 14 дней с лицом, находящимся под наблюдением по COVID-19, который в последующем заболел; - наличие тесных контактов в течение последних 14 дней с лицом, у которого лабораторно подтвержден диагноз COVID-19; - работа с больными с подтвержденными и подозрительными случаями COVID-19 <p>2. Наличие клинических проявлений тяжелой пневмонии, с характерными изменениями в легких по данным компьютерной томографии или обзорной рентгенографии органов грудной клетки вне зависимости от результатов однократного лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 и эпидемиологического анамнеза</p> <p>3. Подозрительный на COVID-19 случай при невозможности проведения лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2</p>
Подтвержденный случай COVID-19	Положительный результат лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) вне зависимости от клинических проявлений

Клинические варианты и проявления COVID-19[1, 5, 6]:

- острая респираторная вирусная инфекция (поражение только верхних отделов дыхательных путей);
- пневмония без дыхательной недостаточности;
- пневмония с острой дыхательной недостаточностью;
- острый респираторный дистресс-синдром;
- сепсис;
- септический (инфекционно-токсический) шок.

Различают легкие, средние и тяжелые формы COVID-19. У 80% пациентов заболевание протекает в легкой форме. 20% процентов подтвержденных случаев заболевания, зарегистрированных в КНР, были классифицированы органами здравоохранения Китайской Народной Республики как тяжелые (15% тяжелых больных, 5% в критическом состоянии). При тяжелом течении часто наблюдались быстро прогрессирующее заболевание нижних дыхательных путей, пневмония, острая дыхательная недостаточность, ОРДС, сепсис и септический шок. Наиболее тяжелые формы развивались у пациентов пожилого возраста (60 и более лет), при наличии таких сопутствующих заболеваний, как сахарный диабет (в 20%), артериальная гипертензия (в 15%), другие сердечно-

сосудистые заболевания (15%).

Антибактериальная терапия при SARS-CoV-2 – ассоциированном повреждении легких у пациентов с COVID-19/подозрением на COVID-19

В настоящее время существует принципиальная позиция в необходимости разграничения вирус-ассоциированного повреждения легких («вирусная пневмония») и вторичной бактериальной пневмонии. Основываясь на этой концепции, «вирусная пневмония» может быть разной степени тяжести, вплоть до ОРДС, но при этом не будет нуждаться в массивной антибактериальной терапии.

В то же время, присоединение вторичной бактериальной пневмонии требует немедленного назначения антибактериальной терапии с учетом наиболее вероятных возбудителей (*Staphylococcus aureus* (MSSA, MRSA), *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*). По данным предыдущих эпидемий гриппа (2009 - 2010 гг.) и вспышек коронавирусной инфекции (2004 г., 2012 г.) было показано увеличение частоты обнаружения инфицирования *Staphylococcus aureus*, в том числе MRSA [4].

На сегодняшний момент нет конкретного критерия, который разграничивает вирус-ассоциированное повреждение легких и вторичную бактериальную пневмонию, и определяет необходимость назначения антибактериальной терапии, поэтому целесообразно комплексно оценивать результаты клинических, лабораторных и инструментальных обследований:

1. Клинический анализ крови.

Данные общего анализа крови не являются специфичными и не позволяют высказаться о потенциальном возбудителе вторичной бактериальной пневмонии. Однако лейкоцитоз $>10-12 \cdot 10^9/\text{л}$ с повышением уровня нейтрофилов и/или палочкоядерный сдвиг $>10\%$, нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение > 20 указывают на высокую вероятность бактериальной инфекции [4].

2. С-реактивный белок.

Уровень СРБ коррелирует с тяжестью течения, распространенностью воспалительной инфильтрации и прогнозом при внебольничной пневмонии. Наиболее ценным с практической точки зрения является исследование уровня СРБ у пациентов с неопределенным диагнозом ВП (отсутствие воспалительной инфильтрации у пациентов с характерным анамнезом, жалобами и локальными симптомами, свидетельствующими в пользу легочной консолидации); при концентрации >100 мг/л его специфичность в подтверждении диагноза превышает 90%. Напротив, при концентрации < 20 мг/л диагноз пневмонии является маловероятным [4].

3. Прокальцитонин.

При первичной вирусной инфекции уровень прокальцитонина находится на нормальном уровне. Нарастание прокальцитонина может свидетельствовать о присоединении бактериальной инфекции [2].

4. Компьютерная томография легких.

Типичными проявлениями вирус-ассоциированного поражения

легких являются:

- снижение пневматизации легочной ткани по типу «матового стекла» с консолидацией или без нее, с утолщением внутривольковых септ («булыжная мостовая») или без них;
- множественные участки снижения пневматизации легочной ткани по типу «матового стекла» округлой формы с консолидацией или без, с утолщением септ («булыжная мостовая») или без них;
- «обратное гало» или другие признаки организующей пневмонии (в более поздних фазах заболевания);
- расположение преимущественно периферическое, двусторонний характер поражения.

Сомнительными проявлениями вирус-ассоциированного поражения легких являются:

- множественные диффузные участки снижения пневматизации легочной ткани по типу «матового стекла», расположенные в прикорневых отделах или имеющие одностороннюю локализацию с консолидацией или без, с недостатком специфического распределения, а также не округлые и расположенные не по периферии;
- очень мелкие участки «матового стекла», не округлые и расположенные не по периферии.

Атипичными признаками вирус-ассоциированного поражения легких (отсутствие типичных и сомнительных проявлений - чаще всего это проявления бактериальной пневмонии) являются:

- изолированная долевая или сегментарная консолидация без «матового стекла»;
- узелки (солидные, по типу «дерева в почках»);
- кавитация;
- утолщение междолькового интерстиция с плевральным выпотом;
- преимущественно односторонняя локализация;
- лимфаденопатия [1].

Таким образом, принятие решения о назначении антибактериальной терапии при присоединении вторичной бактериальной пневмонии должно быть основано на комплексной оценке результатов проведенного клинико-лабораторно-инструментального обследования.

На рисунке 1 представлен Алгоритм принятия решения о назначении антибактериальной терапии при подозрении на внебольничную пневмонию у пациентов с COVID-19/подозрением на COVID-19 при оказании первичной медико-санитарной помощи в амбулаторных условиях.

На рисунке 2 представлен Алгоритм принятия решения о назначении антибактериальной терапии при SARS-CoV-2 – ассоциированном повреждении легких у госпитализированных пациентов с COVID-19/подозрением на COVID-19.

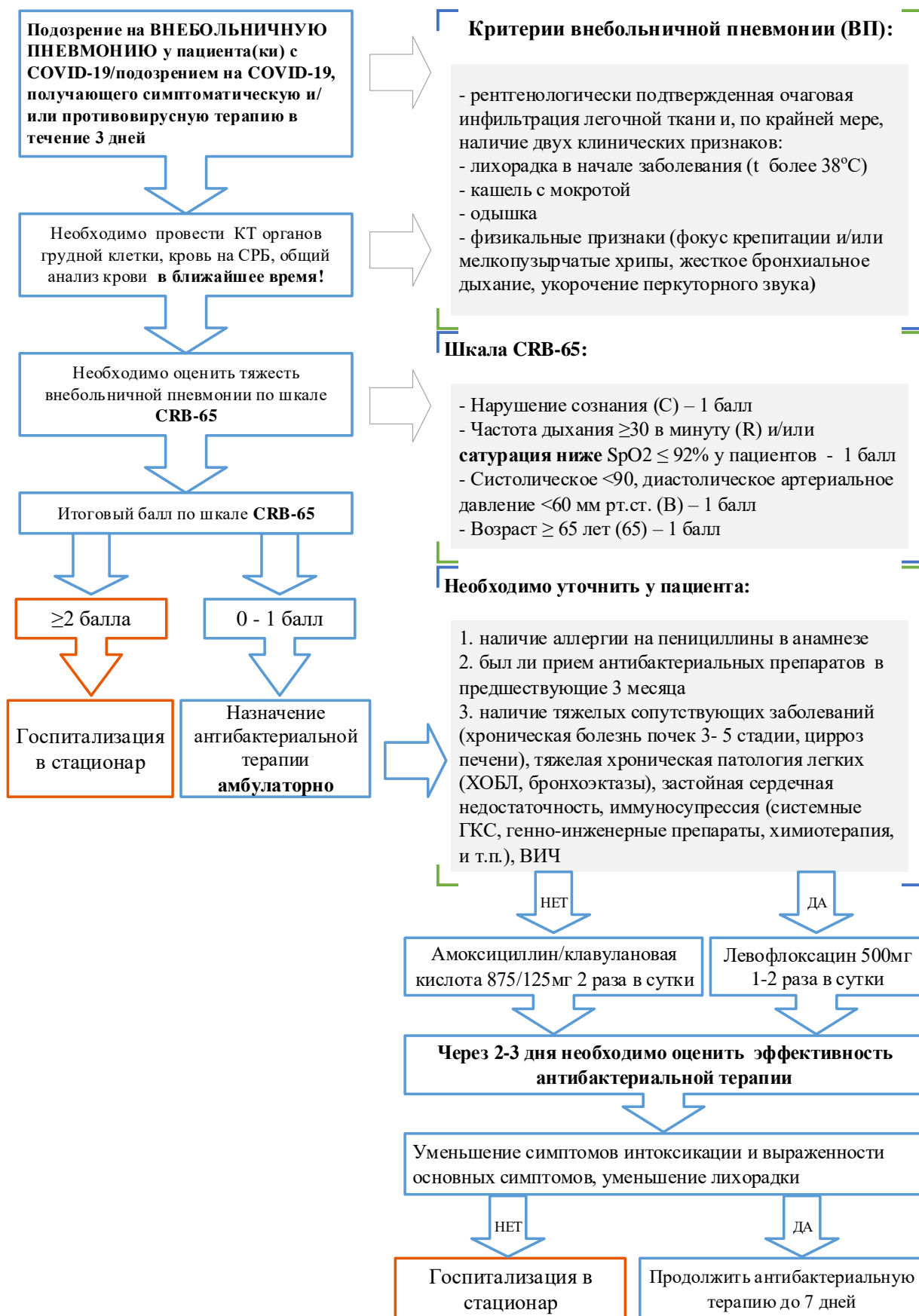


Рисунок 1. Алгоритм принятия решения о назначении антибактериальной терапии при подозрении на внебольничную пневмонию у пациентов с COVID-19/подозрением на COVID-19 при оказании первичной медико-санитарной помощи в амбулаторных условиях



Рисунок 2. Алгоритм принятия решения о назначении антибактериальной терапии при SARS-CoV-2 – ассоциированном повреждении легких у госпитализированных пациентов с COVID-19/подозрением на COVID-19.

Данный алгоритм позволит с большей вероятностью диагностировать присоединение вторичной бактериальной пневмонии и своевременно назначить антибактериальную терапию.

В соответствии со стратегией контроля антимикробной терапии (СКАТ) при присоединении бактериальной пневмонии при SARS-CoV-2 – ассоциированном повреждении легких у пациентов с COVID-19/подозрением на COVID-19 показано назначение рациональной антибактериальной терапии с учетом вероятного спектра возбудителей и стратификации по наличию факторов риска полирезистентных возбудителей [2, 3, 4, 5, 6].

В Таблице 1 представлена шкала стратификации госпитализированных пациентов с учетом наличия факторов риска полирезистентных возбудителей [3].

В Таблицах 2 и 3 представлены протоколы стартовой эмпирической антибактериальной терапии бактериальной пневмонии при SARS-CoV-2 –

ассоциированном повреждении легких пациенту с COVID-19/подозрением на COVID-19 в отделении терапевтического профиля и реанимации соответственно [2, 3, 4, 5, 6].

Таблица 1. Шкала стратификации госпитализированных пациентов с учетом наличия факторов риска полирезистентных возбудителей

Тип пациента	Тип I	Тип II
Характер инфекции	Внебольничная	Внебольничная с факторами риска ПРВ
Обращение за медицинской помощью или госпитализация	Не было обращений за медицинской помощью в течение последних 3 месяцев	Обращение за медицинской помощью (дневной стационар поликлиники, гемодиализ, нахождения в учреждениях длительного ухода) или госпитализация в течение последних 3 месяцев
Терапия антибиотиками более 1 суток	Не было АБТ в течение последних 90 дней	Предшествующая АБТ (в последние 90 дней)
Характеристика пациента	Пациенты без тяжелой сопутствующей патологии	Тяжелая сопутствующая патология (ХБП, цирроз печени, сахарный диабет, тяжелая хроническая патология легких (ХОБЛ, БА, бронхоэктазы), застойная сердечная недостаточность, алкогольная висцеропатия, наркомания, ВИЧ)
Дополнительные факторы риска ПРВ	Нет	Поездка за границу в регион с высоким уровнем ПРВ

Обозначения: АБТ – антибактериальная терапия; ПРВ – полирезистентные возбудители

Таблица 2. Протоколы стартовой эмпирической антибактериальной терапии бактериальной пневмонии при SARS-CoV-2 – ассоциированном повреждении легких пациенту с COVID-19/подозрением на COVID-19 с учетом стратификации по наличию риска полирезистентных возбудителей в отделениях терапевтического профиля^{1, 2}

Тип I	Тип II
<p>-Ампициллин 1-2г 4 р/сут в/в, в/м</p> <p>или</p> <p><u>Ингибиторзащищенный пенициллин:</u></p> <p>- Амоксициллин/клавуланат 1,2г 3 р/сут в/в или</p> <p>-Ампициллин/сульбактам 1.5г-3г 3-4 р/сут в/в, в/м</p> <p>или</p> <p><u>Антистрептококковый цефалоспорин III поколения:</u></p> <p>-Цефотаксим 1-2г 3р/сут в/в, в/м или</p> <p>-Цефтриаксон 1-2г 1р/сут в/в, в/м и</p> <p>±</p> <p><u>Макролид:</u></p> <p>-Азитромицин 500мг 1р/сут per os или</p> <p>-Кларитромицин 500мг 2р/сут per os</p>	<p><u>Ингибиторзащищенный пенициллин:</u></p> <p>Амоксициллин/клавуланат 1,2г 3 р/сут в/в или</p> <p>-Ампициллин/сульбактам 1,5-3г 3-4 р/сут в/в, в/м</p> <p>или</p> <p><u>Ингибиторозащищенный цефалоспорин III поколения:</u></p> <p>-Цефотаксим/сульбактам 1.5г-3г 3-4р/сут в/в или</p> <p>-Цефтриаксон/сульбактам 1.5г-3г 1-2р/сут в/в</p> <p>±</p> <p><u>Антипневмококковый фторхинолон:</u></p> <p>-Левифлоксацин 500мг 1р/сут per os, в/в или</p> <p>-Моксифлоксацин 400мг 1р/сут per os, в/в</p>

¹- дозы и кратность введения антимикробных препаратов следует корректировать у

- пациентов с печеночной и почечной недостаточностью в соответствии с Инструкцией по применению лекарственных препаратов.
- 2- При подозрении на вирусную пневмонию необходимо включить противовирусные лекарственные препараты.

Таблица 3. Протоколы стартовой эмпирической антибактериальной терапии бактериальной пневмонии при SARS-CoV-2 – ассоциированном повреждении легких пациенту с COVID-19/подозрением на COVID-19 с учетом стратификации по наличию риска полирезистентных возбудителей в отделении реанимации и интенсивной терапии^{1,2}

Тип I	Тип II
- <i>Цефтаролин</i> 600мг 2 р/сут в/в или - <i>Цефепим</i> 2г 2 р/сут в/в или <u>Антистрептококковый цефалоспориин III поколения:</u> - <i>Цефотаксим</i> 2г 3-4 р/сут в/в или - <i>Цефтриаксон</i> 2г 1-2р/сут в/в или или <u>Ингибиторзащищенный пенициллин:</u> <i>Амоксициллин/клавуланат</i> 1,2 г 3р/сут в/в +	- <i>Цефтаролин</i> 600мг 2 р/сут в/в или <u>Ингибиторзащищенный цефалоспориин:</u> - <i>Цефепим/сульбактам</i> 2-4г 2 р/сут в/в или - <i>Цефотаксим/сульбактам</i> 1.5г-3г 3-4р/сут в/в или - <i>Цефтриаксон/сульбактам</i> 1.5г-3г 1-2р/сут в/в или <u>Карбапенем I группы:</u> - <i>Эртапенем</i> 1г раз/сут в/в +
<u>Макролид:</u> - <i>Азитромицин</i> 500мг 1р/сут в/в или - <i>Кларитромицин</i> 500мг 2р/сут в/в или <u>Антипневмококковый фторхинолон:</u> - <i>Левифлоксацин</i> 500мг 2р/сут в/в или - <i>Моксифлоксацин</i> 400мг 1р/сут в/в	<u>Антипневмококковый фторхинолон:</u> - <i>Левифлоксацин</i> 500мг 2р/сут в/в или - <i>Моксифлоксацин</i> 400мг 1р/сут в/в

- ¹⁻ дозы и кратность введения антимикробных препаратов следует корректировать у пациентов с печеночной и почечной недостаточностью в соответствии с Инструкцией по применению лекарственных препаратов.
- 2- При подозрении на вирусную пневмонию необходимо включить противовирусные лекарственные препараты.

Следует отметить, что при развитии бактериальной пневмонии через 48 часов после нахождения в стационаре при выборе эмпирической антибактериальной терапии необходимо учитывать локальные данные об этиологической структуре и частоте распространения антибиотикорезистентности среди основных возбудителей.

Первоначальную оценку эффективности лечения необходимо проводить в сроки от 48 до 72 часа после начала антибактериальной терапии, оценивая динамику проявлений синдрома системной воспалительной реакции. До этого времени стартовую эмпирическую терапию менять не следует, кроме случаев быстро прогрессирующего ухудшения состояния пациента или получения результатов микробиологического исследования, которые требуют коррекции антибактериальной терапии. У тяжелых пациентов, находящихся на лечении в отделении реанимации, иногда сложно оценить эффективность

антибактериальной терапии только по динамики клинических симптомов. В таких ситуациях оценку эффективности антибактериальной терапии необходимо проводить по суррогатным показателям, таким, как респираторный коэффициент (PaO_2/FiO_2), выраженность полиорганной недостаточности, по интегральным шкалам оценки состояния пациента (SOFA) [3].

Основные критерии эффективности антибактериальной терапии при первоначальной оценке:

- ✓ Уменьшение симптомов интоксикации и выраженности основных симптомов,
- ✓ Уменьшение лихорадки,
- ✓ Снижение уровня СРБ,
- ✓ Уменьшение уровня лейкоцитов и нейтрофилов, палочкоядерного сдвига лейкоцитарной формулы.

При ухудшении состояния (прогрессирование дыхательной недостаточности, рост лейкоцитоза, нейтрофилеза, палочкоядерного сдвига лейкоцитарной формулы, уровня СРБ, прокальцитонина) необходима коррекция антибактериальной терапии с учетом результатов посевов.

При отсутствии какой-либо клинико-лабораторной динамики, в первую очередь целесообразно рассмотреть вопрос о коррекции дозы антибактериального препарата и кратности его введения.

Заключение

Таким образом, следует отметить, что не все пациенты с вирус-ассоциированным поражением легких будут требовать назначения антибактериальной терапии. Повышение СРБ может ассоциироваться как с объемом поражения легких, так и с присоединением вторичной бактериальной пневмонии. В связи с этим, принятие решения о назначении антибактериальной терапии должно быть взвешенным и основанным на комплексной оценке результатов проведенного обследования. Необходимо помнить, что ранее упреждающее назначение антибактериальной терапии не влияет на течение вирусного процесса и может быть и небезопасным (учитывая способность вируса вызывать гепатопатию, нефропатию). Кроме того, нет данных о том, что ранее упреждающее применение антибактериальных препаратов способно предупредить присоединение вторичной бактериальной пневмонии и не может быть рекомендовано для применения в профилактических целях. Избыточное, нерациональное и упреждающее назначение антибактериальных препаратов при SARS-CoV-2 – ассоциированном повреждении легких у пациентов с COVID-19/ подозрением на COVID-19 следует признать нежелательным.

Применение представленного алгоритма назначения антибактериальной терапии при SARS-CoV-2 – ассоциированном повреждении легких у пациентов с COVID-19/ подозрением на COVID-19 с

большой вероятностью поможет своевременно и рационально назначить антибактериальную терапию.

Список использованной литературы:

1. Временные методические рекомендации МЗ РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 5, 08.04.2020г. – 99с.
2. Письмо МЗ РФ №30-4/И/2-2702 от 06.03.2020г.
3. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: Российские клинические рекомендации/ Под ред. С.В. Яковлева, Н.И. Брико, С.В. Сидоренко, Д.Н. Проценко. – М.: ООО Типография АМА-ПРЕСС», 2018 - 156с.
4. Проект клинических рекомендаций «Внебольничная пневмония»./ Российское респираторное общество, Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной терапии/. – 2018г. – 98с.
5. Рекомендации Всемирной организации здравоохранения по тактике ведения тяжелой острой респираторной инфекции при подозрении на COVID-19: временное руководство, Версия от 13.03.2020г., 44с.
6. Руководство по профилактике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Первая академическая клиника Университетской школы медицины провинции Чжэцзян, 96с.