

Антибактериальная терапия пациентов с COVID-19 на амбулаторном и стационарном этапах

*Н. А. КАРОЛИ, А. В. АПАРКИНА, Е. В. ГРИГОРЬЕВА, Н. А. МАГДЕЕВА,
Н. М. НИКИТИНА, Н. Д. СМЕРНОВА, А. П. РЕБРОВ

ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Российская Федерация

Antibacterial Therapy of Patients With COVID-19 During The Outpatient and Hospital Stages

*NINA A. KAROLI, ALENA V. APARKINA, ELENA V. GRIGORYEVA,
NADEZHDA A. MAGDEEVA, NATALIA M. NIKITINA,
NATALIA D. SMIRNOVA, ANDREY P. REBROV

Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saratov, Russian Federation

Резюме

Хотя антибиотики неэффективны для лечения COVID-19, они назначаются пациентам с новой коронавирусной инфекцией (НКИ) по целому ряду причин. Это и трудность исключения бактериальной коинфекции при первом контакте с больным, возможность развития вторичной бактериальной инфекции. *Цель работы* — оценка частоты и характера назначения антибиотиков госпитализированным пациентам с подтверждённым COVID-19. *Материал и методы*. Проведён ретроспективный анализ отобранных методом случайной выборки 160 стационарных карт пациентов с подтверждённым COVID-19, находившихся на лечении в различных инфекционных отделениях в период сентябрь–октябрь 2020 г. В анализ не включались карты пациентов, поступавших в ОРИТ по поводу НКИ. *Результаты*. Информацию о получении антибактериальных препаратов до госпитализации удалось установить у 109 больных, из них лишь 51 пациент не получал АБ амбулаторно. Остальные 58 (53,2%) больных самостоятельно или по рекомендации амбулаторного врача начали принимать АБ, в том числе 31 пациент принимал два и более препарата (последовательно или одновременно). Чаще всего использовались макролиды (37 пациентов), цефалоспорины (24 больных), респираторные фторхинолоны (12 пациентов), аминопенициллины (5 больных). Стационарно АБ при поступлении были назначены практически всем больным, кроме одной пациентки. Наиболее часто назначались макролиды (61%), преимущественно азитромицин, и респираторные фторхинолоны (54,1%), преимущественно левофлоксацин. В большинстве случаев эти препараты комбинировались с цефалоспоридами третьего или четвертого поколений. Большинство пациентов получали более одного АБ: два препарата были назначены 86 (54,1%) больным, три — 34 (21,4%) пациентам. Терапия АБ проводилась длительное время: максимальное число дней приёма макролидов (без учёта предшествующей АБ терапии на амбулаторном этапе) — 16 дней, респираторных фторхинолонов — 22 дня, цефалоспоринов 3 поколения — 19 дней, цефалоспоринов 4 поколения — 17 дней, карбапенемов — 34 дня. Практически в 100% случаев АБ назначались в первые сутки поступления пациентов и терапия ими продолжалась до момента выписки больного из стационара. *Заключение*. Установлено назначение АБ на стационарном этапе подавляющему большинству пациентов в отсутствие чётких показаний к их назначению. Столь частое назначение АБ сопровождается рядом проблем: ближайшие — побочные эффекты такой терапии (например, АБ-ассоциированная диарея), отдалённые — рост антибиотикорезистентности микроорганизмов.

Ключевые слова: COVID-19; антибактериальная терапия; антибиотики

Для цитирования: Кароли Н. А., Апаркина А. В., Григорьева Е. В., Магдеева Н. А., Никитина Н. М., Смирнова Н. Д., Ребров А. П. Антибактериальная терапия пациентов с COVID-19 на амбулаторном и стационарном этапах. *Антибиотики и химиотер.* 2022; 67: 1–2: 24–31. doi: 10.37489/0235-2990-2022-67-1-2-24-31.

Abstract

Although antibiotics (AB) are ineffective for the treatment of COVID-19, they are often prescribed to patients with the novel coronavirus infection (NCV) for a variety of reasons. They include the difficulty of excluding bacterial co-infection at the first contact with the patient, as well as the possibility of developing a secondary bacterial infection. *The aim of the work is to assess the frequency and background of prescribing antibiotics to hospitalized patients with confirmed COVID-19. Material and methods.* A retrospective analysis of 160 hospital records of patients with confirmed COVID-19, who were treated in various Infectious Diseases Departments during the period from September to October 2020, was carried out. The selection was done by the method of random sampling. The analysis did not include the records of patients admitted to the ICU for NCV. *Results.* Information about

© Коллектив авторов, 2022

*Адрес для корреспонденции: ул. Б. Казачья, 112, Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского, г. Саратов, Российская Федерация, 410012. E-mail: nina.karoli.73@gmail.com

© Team of Authors, 2022

*Correspondence to: 112 B. Kazachya st., Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, 410012 Russian Federation. E-mail: nina.karoli.73@gmail.com

the appointment of antibacterial drugs before hospitalization was found in 109 patients, of which only 51 patients did not receive AB on an outpatient basis. The remaining 58 (53.2%) patients began taking ABs on their own or based on the recommendation of an outpatient doctor, including 31 patients who took two or more drugs (successively or simultaneously). The most commonly used antibiotics were: macrolides (37 patients), cephalosporins (24 patients), respiratory fluoroquinolones (12 patients), and aminopenicillins (5 patients). On admission, AB was prescribed for almost all patients, except for one. The most frequently prescribed antibiotics were: macrolides (61%), mainly azithromycin, and respiratory fluoroquinolones (54.1%), mainly levofloxacin. In most cases, these drugs were combined with 3rd or 4th generation cephalosporins. Most patients received more than one AB: two drugs were prescribed to 86 (54.1%) patients, three — to 34 (21.4%) patients. AB therapy was carried out for a long time: the maximum number of days for macrolide administration (excluding previous AB therapy at the outpatient stage) was 16 days, respiratory fluoroquinolones — 22 days, 3rd generation cephalosporins — 19 days, 4th generation cephalosporins — 17 days, carbapenems — 34 days. In almost 100% of cases, ABs were prescribed on the first day of admission of patients, and their therapy continued until the patient was discharged from the hospital. **Conclusion.** The appointment of antibiotics at the hospital stage was established for the vast majority of patients in the absence of clear indications for their appointment. Such a frequent prescription of antibiotics is accompanied by a number of problems: immediate — side effects of such therapy (for example, antibiotic-associated diarrhea), long-term — an increase in antibiotic resistance of microorganisms.

Keywords: COVID-19; antibacterial therapy; antibiotics

For citation: Karoli N. A., Aparkina A. V., Grigoryeva E. V., Magdeeva N. A., Nikitina N. M., Smirnova N. D., Rebrov A. P. Antibacterial therapy of patients with COVID-19 during the outpatient and inpatient stages. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2022; 67: 1–2: 24–31. doi: 10.37489/0235-2990-2022-67-1-2-24-31.

Введение

В течение многих лет ведущие эксперты в области общественного здравоохранения бьют тревогу по поводу растущей угрозы формирования устойчивых к антибиотикам (АБ) штаммов микроорганизмов. Антибиотикорезистентность микроорганизмов напрямую связана с частотой и количеством используемых АБ, чрезмерной длительностью терапии, применением препаратов без должных показаний. Сведение к минимуму ненадлежащего назначения антибиотиков имеет решающее значение для замедления распространения устойчивых штаммов патогенов.

Начало 2020 г. ознаменовано как новая эра в медицине — эра борьбы с новой коронавирусной инфекцией (НКИ). Отсутствие этиологической терапии, риск быстрого прогрессирования и неблагоприятного исхода заболевания вынуждает врачей искать различные терапевтические подходы и препараты, которые могли бы помочь пациентам. Одной из таких «вероятно эффективных» групп препаратов стали и АБ. Предположение об их возможной эффективности основывается на имеющейся ранее информации о том, что АБ могут быть эффективны в лечении поражений лёгких при других вирусных инфекциях (например, гриппе, при котором быстро развиваются бактериальные осложнения) [1]. И хотя врачи понимают, что АБ не являются этиотропными препаратами для вирусных инфекций, в том числе и COVID-19, но обеспокоенные вероятностью развития вторичных бактериальных инфекций назначали и продолжают назначать эти препараты.

Первоначальные исследования показывают, что АБ часто рекомендуют пациентам с COVID-19 в основном из-за подозрения на сопутствующие бактериальные инфекции [2–4]. Несмотря на частое использование АБ, распространённость сочетанной бактериальной инфекции и вторичной

инфекции у пациентов, госпитализированных с COVID-19, является относительно низкой — от 3,5 до 14,3% [4].

Разрыв между распространённостью бактериальной инфекции и частотой назначения АБ подчёркивает необходимость специального анализа использования этих препаратов у пациентов. Чрезмерное применение АБ в сочетании со снижением возможностей эпиднадзора над формированием устойчивых к антибиотикам микроорганизмов могут привести к росту антибиотикорезистентности как долговременным последствиям пандемии COVID-19 [5–6].

Целью работы — оценка частоты и характера назначения антибиотиков госпитализированным пациентам с подтверждённым COVID-19.

Материал и методы

Проведён ретроспективный анализ отобранных методом случайной выборки 190 стационарных карт пациентов с подтверждённым COVID-19, находившихся на лечении в различных инфекционных отделениях в период сентябрь–октябрь 2020 г. В анализ не включались карты пациентов, поступавших в ОРИТ по поводу НКИ. Из дальнейшего анализа были исключены карты 30 больных, которые при поступлении имели показания для назначения антибактериальной терапии: пациенты с хирургической патологией, обострением хронических инфекционных заболеваний (например, сальпингоофорит, калькулёзный холецистит, пиелонефрит), которые могли потребовать применения АБ. Из оставшихся 160 пациентов, включённых в анализ, большинство (149 больных) имели только проявления НКИ. Пять больных поступали с симптомами инсульта, четверо — инфаркта миокарда, по одному пациенту с тромбозом сосудов нижних и верхних (пациентка с системной красной волчанкой) конечностей. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Как видно из представленных данных, наиболее распространёнными сопутствующими заболеваниями были артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, ожирение, сахарный диабет 2 типа.

Статистическая обработка проводилась с использованием программы SPSS 26 (IBM SPSS Statistics, США). Проверка распределения признака на соответствие с нормальным законом проводилась с помощью критериев Шапиро–Уилка

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов
Table 1. Patients' clinical characteristics

Параметр	Пациенты (n=160)
Возраст, годы	59,3 [51,0; 68,8]
Женщины, n (%)	84 (52,5)
Длительность госпитализации, дни	12,0 [9,0; 15,0]
Температура при поступлении: менее 37,0/37,0–38,5/38,6–39,0/более 39°C, %	20,0/57,5/18,8/3,7
Индекс массы тела, кг/м ²	28,5 [25,4; 32,0]
Длительность симптомов до госпитализации, дни	12,0 [9,0; 15,0]
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	6,4 [4,7; 8,7]
Лимфоциты, ×10 ⁹ /л	1,3 [0,9; 1,8]
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	216 [170,0; 272,0]
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	13,0 [9,0; 20,0]
СРБ, мг/л	46,2 [20,8; 82,4]
Прокальцитонин, нг/мл	0,09 [0,04; 0,2]
Частота дыхательных движений в минуту при поступлении	18 [18,0; 19,0]
Частота сердечных сокращений в минуту при поступлении	80,0 [76,0; 88,0]
SaO ₂ , % (при поступлении)	96,0 [95,0; 97,0]
Артериальная гипертония, n (%)	103 (64,4)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	22 (13,8)
Инсульт в анамнезе, n (%)	19 (11,9)
Сахарный диабет 2 тип, n (%)	35 (21,9)
Хроническая сердечная недостаточность, n (%)	36 (22,5)
Фибрилляция предсердий, n (%)	19 (11,9)
Злокачественные новообразования, n (%)	15 (9,4)
Хроническая обструктивная болезнь лёгких, n (%)	4 (2,5)

и Колмогорова–Смирнова. Для описания признаков с распределением, отличным от нормального, указывали медиану, верхний и нижний квартили (Me [Q1; Q3]). При отклонении распределения от нормального для сравнения значений межгрупповых различий количественных значений применяли тест Манна–Уитни, при анализе ассоциации использовали метод ранговой корреляции Спирмена (r_s). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Половина пациентов была госпитализирована не ранее 7 дня от начала заболевания — 83 (51,9%) больных, остальные — позднее. Наиболее частые жалобы пациентов на момент госпитализации: слабость/недомогание — у 155 (96,9%) пациентов; повышение температуры — у 128 (80%); кашель — у 93 (58,1%), преимущественно сухой — у 70 больных; чувство нехватки воздуха (одышка) различной степени выраженности — у 78 (48,8%); боль/чувство сдавления в груди — у 41 (25,6%); учащённое сердцебиение — у 22 (13,8%); нарушения обоняния — у 26 (16,4%); снижение аппетита — у 22 (13,8%). Как видно из данных табл. 1, преобладали пациенты с субфебрильной лихорадкой (не выше 38,5°C), повышение температуры отсутствовало у 20,0% больных.

Компьютерная томография органов грудной полости была выполнена на догоспитальном этапе или при поступлении 158 (98,8%) пациентам. Поражение лёгких стадия КТ-1 (согласно [7]) выявлена у 88 (55,7%) больных, КТ-2 — у 44 (27,8%), КТ-3 — у 12 (7,6%), КТ-4 — у 6 (3,8%) пациентов. У 8 (5,1%) больных исходно характерного поражения лёгких не было выявлено. Признаки гипоксемии (снижение SaO₂ ≤ 93%) были выявлены при поступлении у 24 больных, в процессе госпитализации — у 47 пациентов. На ИВЛ в процессе

госпитализации переведены 6 (3,7%) больных, один из них в связи с развитием инсульта. Все эти пациенты умерли через 4 [2,75; 21,75] дня от поступления.

Информацию о применении антибактериальных препаратов до госпитализации удалось установить у 109 больных, из них лишь 51 пациент не получал антибиотики амбулаторно. Остальные 58 (53,2%) больных самостоятельно или по рекомендации врача начали принимать антибактериальные препараты, в том числе 31 пациент принимал два и более антибиотика (последовательно или одновременно). Чаще всего использовались препараты из группы макролидов (37 пациентов), цефалоспоринов (24 больных), респираторных фторхинолонов (12 пациентов), аминопенициллинов (5 больных). Причём препараты из группы цефалоспоринов чаще всего назначались парентерально. Необходимо отметить назначение на амбулаторном этапе в стартовой схеме ванкомицина, офлоксацина. Длительность антибактериальной терапии до поступления в стационар составила от 1–2 до 14 дней.

Среди макролидов преимущественно назначался азитромицин, среди фторхинолонов — левофлоксацин (27 больных), среди цефалоспоринов — цефтриаксон. Возможным объяснением назначения азитромицина могло бы стать его использование в комбинации с гидроксихлорохином (расчёт на его противовирусное и иммуномодулирующее действие). Однако гидроксихлорохин не был назначен ни одному больному.

Несмотря на то, что амбулаторно антибактериальная терапия проводилась более чем половине пациентов, стационарно антибиотики при

Таблица 2. Частота назначения и длительность применения различных групп АБ препаратов стационарным больным с COVID-19, не имеющих других показаний к их назначению (n=159)**Table 2. Prescription frequency and use duration of different groups of antibiotic drugs in inpatients with COVID-19 who have no other indications for their prescription (n=159)**

	Частота назначения, n (%)	Длительность применения Ме [Q1; Q3]
Макролиды	97 (61,0)	7,0 [5,0; 7,0]
Респираторные фторхинолоны	86 (54,1)	9,0 [6,5; 12,5]
Цефалоспорины 3 поколения	84 (52,8)	10,0 [7,0; 13,0]
Цефалоспорины 3–4 поколения/сульбактам	57 (35,8)	9,0 [6,0; 10,0]
Цефалоспорины 4 поколения	11 (6,9)	11,0 [8,0; 13,0]
Карбапенемы	8 (5,0)	11,0 [6,0; 17,0]
Цефалоспорины 2 поколения	5 (3,1)	10,0 [9,5; 12,00]
Ванкомицин	5 (3,1)	8,0 [5,0; 10,0]
Защищенные аминопенициллины	3 (1,9)	
Нереспираторные фторхинолоны	2 (1,3)	
Метронидазол	2 (1,3)	
Фосфомицин	2 (1,3)	
Линезолид	1 (0,6)	

поступлении были назначены практически всем больным. Не проводилась антибактериальная терапия лишь одной пациентке 45 лет с поражением лёгких КТ-1. Причём антибиотики амбулаторно этой пациентке также не назначались.

Мы проанализировали характер назначаемой АБ терапии только у больных, не имеющих других показаний к её проведению, кроме НКИ (159 пациентов) (табл. 2).

Как видно из данных, представленных в табл. 2, в стационаре также наиболее часто назначаемыми антибиотиками были макролиды, преимущественно азитромицин. При этом гидроксиклорохин (в комбинации с которым рекомендовалось использовать азитромицин) был назначен лишь 25 пациентам. На втором месте по частоте назначения стоят респираторные фторхинолоны, преимущественно левофлоксацин. В большинстве случаев эти препараты назначались в сочетании с цефалоспоридами третьего или четвертого поколений. Необходимо отметить частоту назначения комбинированных антибактериальных препаратов (цефалоспорины 3–4 поколения + сульбактам) — назначены 57 пациентам. Также следует обратить внимание на частоту назначения карбапенемов (8 пациентов) и ванкомицина (5 человек).

Большинство пациентов получали более одного антибиотика: два препарата были назначены 86 (54,1%) больным, три — 34 (21,4%) пациентам, четыре — 11 (6,9%), пять — двум, шесть — одному больному. В случае применения одного антибиотика (26 пациентов) чаще всего назначался азитромицин (9 пациентов), цефалоспорины 3 поколения (7 больных), левофлоксацин (6 пациентов), цефалоспорины 4 поколения (2 больных), кларуктам и ванкомицин (по одному пациенту).

Выявлена взаимосвязь между количеством назначенных антибиотиков и объёмом поражения лёгких при компьютерной томографии ($r_s=0,33$, $p<0,0001$), длительностью госпитализа-

ции ($r_s=0,33$, $p<0,0001$), SaO_2 ($r_s=-0,27$, $p<0,0006$), уровнем нейтрофилов ($r_s=0,20$, $p<0,01$), СРБ ($r_s=0,23$, $p<0,003$).

Особый интерес представляет длительность антибактериальной терапии в стационаре. Как известно, длительность антибактериальной терапии определяется индивидуально в соответствии с характером заболевания, особенностью течения процесса, наличием осложнений и т. д. Не определена оптимальная длительность терапии и при НКИ. Как видно из данных табл. 2, антибактериальная терапия проводилась препаратами всех групп длительное время. Максимальное число дней приёма макролидов (без учёта предшествующей АБ терапии на амбулаторном этапе) — 16 дней, респираторных фторхинолонов — 22 дня, цефалоспоринов 3 поколения — 19 дней, цефалоспоринов 4 поколения — 17 дней, карбапенемов — 34 дня. В 100% случаев АБ препараты назначались в первые сутки поступления пациентов, и терапия ими продолжалась до момента выписки больного из стационара.

Также необходимо остановиться на показаниях к проведению антибактериальной терапии в стационаре. Согласно имеющимся рекомендациям назначение АБ у пациентов с COVID-19 оправдано только при наличии убедительных признаков бактериальной инфекции, которая может сопутствовать НКИ. Конечно, при поступлении пациента в стационар не всегда возможно однозначно исключить наличие вторичной бактериальной инфекции. Однако необходимо отметить, что в динамике наблюдения за этими пациентами, документированное бактериальное осложнение (гангрена вследствие тромбоза сосудов нижних конечностей, сепсис) было зафиксировано только у одной пациентки. У остальных больных наличие бактериальной инфекции и её возможный источник определены не были. При компьютерной томографии в процессе госпитализации признаков изменения картины поражения за счёт присоедине-

ния бактериальной пневмонии также не было выявлено ни у одного пациента.

Столь частое, преимущественно неоправданное назначение АБП сопровождается рядом проблем: ближайшими — побочные эффекты такой терапии, и отдалёнными — рост антибиотикорезистентности микроорганизмов. Осложнение АБ-терапии в виде развития антибиотик-ассоциированной диареи в стационаре наблюдалось у 15 пациентов, у 10 из них потребовалось назначение специфической терапии (например, рифаксимин).

Хотя принято считать, что азитромицин обладает наименьшей кардиотоксичностью среди макролидов [8], тем не менее, существует небольшой риск внезапной смерти на фоне пятидневного курса приёма препарата у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском [9]. Аналогичные данные о повышении риска внезапной сердечной смерти были получены и при применении левофлоксацина [10, 11]. По нашим данным, из 97 пациентов, получавших азитромицин в стационаре, 45 (46,4%) больных были старше 60 лет. Корригированный по Фридериху интервал QT (QTc) составил $399,6 \pm 42,0$ мс. У шести пациентов QTc исходно составил более 450 мс, максимально — 520 мс, но при этом препарат отменялся. При назначении кардиотоксичных препаратов требуется проведение контроля ЭКГ каждые 5 дней, а при необходимости и чаще. С указанной частотой контроль ЭКГ выполнялся лишь у 21 больного, у остальных — ЭКГ выполнялась только при поступлении или при поступлении и перед выпиской.

Экстраполяция опасений по поводу увеличения смертности пациентов при бактериальной суперинфекции во время пандемии гриппа, страх перед «неназначением» лечения во время отсутствия доказанных эффективных средств для НКИ, а также ряд терминологических проблем [12] ориентируют врачей на эмпирическое использование антибиотиков для пациентов с COVID-19. Долгосрочные последствия COVID-19 для развития резистентности к противомикробным препаратам рассматриваются как серьёзная проблема из-за повышенного использования антибиотиков у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 [13–18].

Вирусные респираторные инфекции могут способствовать развитию бактериальной пневмонии. В связи с этим некоторые пациенты могут умирать от сочетанной бактериальной инфекции, а не от самого вируса. Сочетанная бактериальная инфекция (менее 2 суток от момента поступления стационар) и вторичная бактериальная инфекция (более 2 суток с момента поступления в стационар) [17] считаются критическими факторами риска тяжести и показателей смертности от COVID-19. В настоящее время имеется ограни-

ченное количество данных о доказанной распространённости бактериальной инфекции у пациентов с НКИ. Большинство авторов, изучающих этот вопрос, сходятся во мнении о редком наличии бактериальной коинфекции и вторичного инфицирования при COVID-19 [15–18]. Чаще всего отмечается инфекция нижних дыхательных путей (бактериальная пневмония), мочевыделительной системы, нередко источник инфекции остаётся неопределённым (бактериемия). Согласно одному из исследований, проведённому Центром вирусных исследований Великобритании [17], микробиологические исследования были выполнены у 8649 (17,7%) из 48902 пациентов, госпитализированных с НКИ. При этом клинически значимые результаты посева имелись у 1107 пациентов (12,7% от общего числа исследований). В большинстве случаев инфицирование было вторичным и произошло более чем через 2 суток после поступления в больницу. Наиболее частыми возбудителями были *Staphylococcus aureus* и *Haemophilus influenzae* (при инфекциях респираторного тракта и/или при исследовании образцов, взятых в первые 2 суток поступления), а также *Escherichia coli* и *S.aureus* (при бактериемии и/или исследовании образцов, взятых не ранее 48 ч от поступления). Аналогичные данные были получены и в других исследованиях [18]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что бактериальная флора при НКИ отличается от обычно выявляемой в период эпидемии гриппа (*S.pneumoniae* или *S.aureus*) [19].

Несмотря на относительно невысокий уровень бактериального коинфицирования при COVID-19, АБ препараты получают подавляющее число пациентов, госпитализированных с НКИ [2, 3, 17, 20]. Так, по данным одного из крупнейших на сегодняшний день исследований, более половины госпитализированных больных (52%) с COVID-19 получали один или несколько антибиотиков (36%) [21]. При этом только 20% больных из инфицированных вирусом был поставлен диагноз подозреваемой или подтверждённой бактериальной пневмонии, а у 9% пациентов диагностирована внебольничная инфекция мочевыводящих путей. Как и по нашим данным, в 96% случаев назначения АБ госпитализированным пациентам с COVID-19 препарат был назначен при поступлении или в течение первых 48 ч после госпитализации.

Результаты метаанализа 154 исследований, включавшего данные по антибиотикотерапии 30623 пациентов, свидетельствуют, что АБ получали 74,6% больных (95% ДИ 68,3–80,0%) [20]. Частота назначения АБ повышалась с увеличением возраста пациента (ОШ 1,45 на 10 лет, 95% ДИ 1,18–1,77) и при нахождении больных на ИВЛ. При этом частота бактериальной коинфекции составила лишь 8,6% (95% ДИ 4,7–15,2%), по данным 31 исследования.

По нашим данным, до поступления в стационар АБ получали 53,2% больных. Аналогичные данные по догоспитальному применению АБ в литературе ограничены. Так, по данным одного из обзоров, до поступления в стационар АБ получали 37% пациентов с COVID-19 [17].

На сегодняшний день руководства по лечению НКИ однозначно не рекомендуют использовать АБ для профилактики или лечения COVID-19, если нет клинических данных за дополнительную бактериальную коинфекцию [7, 22]. Хотя риск коинфекции у пациентов с SARS-CoV-2 ниже, чем при гриппе, частота использования АБ при НКИ значительно превышает их применение при гриппе. В среднем около 23% госпитализированных пациенты с гриппом имеют бактериальную коинфекцию [19]. По данным когортного исследования [23], из 322 больных гриппом 65,5% больных получили антибиотики при поступлении, 34,5% больных терапия была продолжена без признаков бактериальной инфекции.

Выбор антибиотиков, по данным нашего исследования, демонстрирует приоритет трёх основных групп: макролиды, респираторные фторхинолоны, цефалоспорины третьего поколения. Далекое не все опубликованные исследования содержат информацию о характере АБ терапии у госпитализированных пациентов с НКИ. Имеющиеся данные зарубежных исследований свидетельствуют о несколько ином выборе АБ: респираторные фторхинолоны, макролиды, бета-лактамы антибиотики с ингибиторами β-лактамаз [20], причём в Великобритании преимущественно применяется амоксициллин или амоксициллин/клавулонат [17], а в Нидерландах — цефалоспорины второго и третьего поколений [24]. В то же время необходимо отметить, что в нашем исследовании комбинированную АБ терапию получали большинство пациентов, а по данным зарубежных авторов, частота комбинированной терапии была значительно ниже (от 3,1 до 11,2%) [24].

Обращает на себя внимание частое использование макролидов у больных с НКИ как по нашим данным, так и по результатам других авторов [25]. Макролидные антибиотики часто назначают для лечения заболеваний, вызванных атипичными патогенами, такими как *Legionella pneumophila*. Применение макролидов, в частности азитромицина, может быть связано с его предполагаемым противовоспалительным и иммуномодулирующим действием [26]. При COVID-19 исходно препарат рассматривался в схемах основной терапии в комбинации с гидроксихлорохином. В то же время азитромицин (как и другие макролиды) имеют целый ряд серьёзных побочных эффектов [27], поэтому соотношения польза/риск должны быть сопоставлены у пациентов с НКИ, особенно, учитывая низкую распространённость атипичных

организмов у этих больных. В настоящее время нет единого мнения об эффективности азитромицина в отношении возбудителя COVID-19, а его использование не по основному показанию способствует нарастанию резистентности основных респираторных патогенов.

Необходимо обратить внимание на длительность терапии АБ. По нашим данным терапия проводилась препаратами всех групп длительное время. Практически в 100% случаев АБ препараты назначались в первые сутки госпитализации пациентов, а терапия ими продолжалась до момента выписки больного из стационара. По основным существующим рекомендациям, эмпирическая терапия АБ, начиная при поступлении в стационар, в случае отсутствия подтверждения наличия бактериальной инфекции, должна быть прекращена как можно скорее [7, 22]. Так, например, по данным одного из исследований, длительность терапии АБ у госпитализированных пациентов составила 1–2 дня, а у подавляющего числа больных (84,1%) была завершена в срок до 5 дней [24].

Заключение

Таким образом, по данным нашего исследования, частота назначения АБ препаратов, включая применение нескольких АБ, превышает частоту их применения в большинстве зарубежных исследований. Нами отмечен высокий уровень назначения АБ терапии на амбулаторном этапе, что совпадает и даже превосходит частоту применения, по данным других авторов [17]. При этом используются антибиотики широкого спектра действия [17]. Назначение АБ происходит сразу же при поступлении пациента в стационар, что подтверждает мысль о том, что врачи часто назначают антибиотики эмпирически, до подтверждения наличия бактериальной инфекции. Чрезмерное использование противомикробных препаратов увеличивает риск развития мультирезистентности внутрибольничных инфекций, которые связаны с неблагоприятными клиническими исходами.

Дополнительная информация

Источники финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с выполнением данной работы.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов. The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests.

Вклад каждого автора рукописи в работу. Концепция и дизайн исследования, обработка ма-

териала и написание текста — Кароли Н. А. Сбор материала — Кароли Н. А., Апаркина А. В., Гри-

горьева Е. В., Магдеева Н. А., Никитина Н. М., Смирнова Н. Д. Редактирование — Ребров А. П.

Литература/References

1. *Bakaletz L.O.* Viral-bacterial co-infections in the respiratory tract. *Curr Opin Microbiol.* 2017; 35: 30–35. doi: 10.1016/j.mib.2016.11.003.
2. *Rawson T.M., Moore L.S.P., Zhu N., Ranganathan N., Skolimowska K., Gilchrist M. 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: 2459–2468. doi: 10.1093/cid/ciaa530.
3. *Lansbury L., Lim B., Baskaran V., Lim W.S.* Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020; 81: 266–275. doi: 10.1016/j.jinf.2020.05.046.
4. *Langford B.J., So M., Raybardhan S., Leung V., Westwood D., MacFadden D.R. et al.* Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2020; 26: 1622–1629. doi: 10.1016/j.cmi.2020.07.016.
5. *Rawson T.M., Moore L.S.P., Castro-Sanchez E., Charani E., Davies F., Satta G. et al.* COVID-19 and the potential long-term impact on antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother.* 2020; 75: 1681–1684. doi: 10.1093/jac/dkaa194.
6. *Huttner B., Catho G., Pano-Pardo J.R., Pulcini C., Schouten J.* COVID-19: don't neglect antimicrobial stewardship principles! *Clin Microbiol Infect.* 2020; 26: 808–810. doi: 10.1016/j.cmi.2020.04.024.
7. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 11 (07.05.2021). Доступно по: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachements/000/055/735/original/BMP_COVID-19.pdf. Ссылка активна на 18.08.2021. [Министерство здравоохранения Росси́ской Федера́ции. Vremennyye metodicheskie rekomendatsii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). Versiya 11 (07.05.2021). Available from: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachements/000/055/735/original/BMP_COVID-19.pdf. Accessed: August 18, 2021. (in Russian)]
8. *Owens R.C. Jr., Nolin T.D.* Antimicrobial-associated QT interval prolongation: pointes of interest. *Clin Infect Dis.* 2006; 43 (12): 1603–1611. doi: 10.1086/508873.
9. *Ray W.A., Murray K.T., Hall K., Arbogast P.G., Stein C.M.* Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med.* 2012; 366 (20): 1881–1890. doi: 10.1056/NEJMoa1003833.
10. *Rao G.A., Mann J.R., Shoaibi A., Bennett C.L., Nahhas G., Sutton S.S. et al.* Azithromycin and levofloxacin use and increased risk of cardiac arrhythmia and death. *Ann Fam Med.* 2014; 12 (2): 121–127. doi: 10.1370/afm.1601.
11. *Lu Z.K., Yuan J., Li M., Sutton S.S., Rao G.A., Jacob S., Bennett C.L.* Cardiac risks associated with antibiotics: azithromycin and levofloxacin. *Expert Opin Drug Saf.* 2015; 14 (2): 295–303. doi: 10.1517/14740338.2015.989210.
12. Информационное письмо МАСРМ. COVID-19: обсуждение спорных моментов, касающихся вызванных коронавирусом изменений в лёгких, и подходов к лечению. 2020. Доступно на: <http://www.antibiotic.ru/index.php?article=2959>. Ссылка активна на: 18.08.2021. [Информационное письмо МАСРМ COVID-19: obsuzhdenie spornykh momentov, kasayushchikhsya vyzvannykh koronaviru-som izmenenii v legkikh, i podkhodov k lecheniyu. 2020. Available at: <http://www.antibiotic.ru/index.php?article=2959>. Accessed: August 18, 2021. (in Russian)]
13. *Nieuwlaat R., Mbuagbaw L., Mertz D., Burrows L., Boudish D.M.E., Moja L. et al.* COVID-19 and antimicrobial resistance: parallel and interacting health emergencies. *Clin Infect Dis.* 2021;72 (9): 1657–1659. doi: 10.1093/cid/ciaa773.
14. *Van Duin D., Barlow G., Nathwani D.* The impact of the COVID-19 pandemic on antimicrobial resistance: a debate. *JAC-Antimicrob Resist.* 2020; 2 (3): dlaa053. doi: 10.1093/jacamr/dlaa053.
15. *Westblade L.E., Simon M.S., Satlin M.J.* Bacterial coinfections in coronavirus disease 2019. *Trends Microbiol.* 2021;S0966-842X(21)00094-9. doi: 10.1016/j.tim.2021.03.018.
16. *Chen S., Zhu Q., Xiao Y., Wu C., Jiang Z., Liu L., Qu J.* Clinical and etiological analysis of co-infections and secondary infections in COVID-19 patients: An observational study. *Clin Respir J.* 2021; 15 (7): 815–825. doi: 10.1111/crj.13369.
17. *Russell C.D., Fairfield C.J., Drake T.M., Turtle L., Seaton R.A., Wootton D.G. et al.* Co-infections, secondary infections, and antimicrobial use in patients hospitalised with COVID-19 during the first pandemic wave from the ISARIC WHO CCP-UK study: a multicentre, prospective cohort study. *Lancet Microbe.* 2021; 2 (8): 354–365. doi: 10.1016/S2666-5247(21)00090-2.
18. *Ruiz-Bastián M., Falces-Romero I., Ramos-Ramos J.C., de Pablos M., García-Rodríguez J.* SARS-CoV-2 Working Group. Bacterial co-infections in COVID-19 pneumonia in a tertiary care hospital: Surfing the first wave. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2021; 101 (3): 115477. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2021.115477.
19. *Klein E.Y., Monteforte B., Gupta A., Jiang W., May L., Hsieh Y.H., Dugas A.* The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses.* 2016; 10 (5): 394–403. doi: 10.1111/irv.12398.
20. *Langford B.J., So M., Raybardhan S., Leung V., Soucy J.R., Westwood D. et al.* Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2021; 27 (4): 520–531. doi: 10.1016/j.cmi.2020.12.018.
21. Could Efforts to Fight the Coronavirus Lead to Overuse of Antibiotics? [Internet] The Pew Charitable Trusts. Mar 2021. Available from: <https://www.pewtrusts.org/en/research-and-analysis/issue-briefs/2021/03/could-efforts-to-fight-the-coronavirus-lead-to-overuse-of-antibiotics>.
22. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: antibiotics for pneumonia in adults in hospital. 2020. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng173/chapter/4-Assessing-the-ongoing-need-for-antibiotics>. [Accessed: October 09, 2020].
23. *Ghazi I.M., Nicolau D.P., Nailor M.D., Aslanzadeh J., Ross J.W., Kuti J.L.* Antibiotic utilization and opportunities for stewardship among hospitalized patients with influenza respiratory tract infection. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2016; 37: 583–589. doi: 10.1017/ice.2016.17.
24. *Karami Z., Knoop B.T., Dofferhoff A.S.M., Blaauw M.J.T., Janssen N.A., van Apeldoorn M. et al.* Few bacterial co-infections but frequent empiric antibiotic use in the early phase of hospitalized patients with COVID-19: results from a multicentre retrospective cohort study in The Netherlands. *Infectious Diseases.* 2021; 53 (2): 102–110, doi: 10.1080/23744235.2020.1839672.
25. *Rothe K., Feihl S., Schneider J., Wallnöfer F., Wurst M., Lukas M. et al.* Rates of bacterial co-infections and antimicrobial use in COVID-19 patients: a retrospective cohort study in light of antibiotic stewardship. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021; 40: 859–869. doi: 10.1007/s10096-020-04063-8.
26. *Al-Kuraisy H.M., Al-Naimi M.S., Lungnier C.M., Al-Gareeb A.I.* Macrolides and COVID-19: An optimum premise. *Biomed Biotechnol Res J.* 2020; 4: 189–192.
27. *Mason J.W.* Antimicrobials and QT prolongation. *J Antimicrob Chemother.* 2017; 72 (5):1272–1274. doi: 10.1093/jac/dkw591.

Информация об авторах

Кароли Нина Анатольевна — д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-7464-826X

Апаркина Алёна Васильевна — к. м. н., ассистент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Российская Федерация. ORCID: 0000-0001-8463-2379

Григорьева Елена Вячеславовна — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Российская Федерация. ORCID: 0000-0001-6064-560X

About the authors

Nina A. Karoli — D. Sc. in medicine, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saratov, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-7464-826X

Alena V. Aparkina — Ph. D. in medicine, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saratov, Russian Federation. ORCID: 0000-0001-8463-2379

Elena V. Grigoryeva — Ph. D. in medicine, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saratov, Russian Federation. ORCID: 0000-0001-6064-560X

Магдеева Надежда Анатольевна — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия, ORCID: 0000-0002-6397-3542

Никитина Наталья Михайловна — д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-0313-1191

Смирнова Наталья Дмитриевна — ординатор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Российская Федерация. ORCID: 0000-0001-8847-9017

Ребров Андрей Петрович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Российская Федерация. ORCID: 0000-0002-3463-7734

Nadezhda A. Magdeeva — Ph. D. in medicine, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saratov, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-6397-3542

Natalia M. Nikitina — D. Sc. in medicine, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saratov, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-0313-1191

Natalia D. Smirnova — resident physician at Hospital Therapy Department, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saratov, Russian Federation. ORCID: 0000-0001-8847-9017

Andrey P. Rebrov — D. Sc. in medicine, Professor, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saratov, Russian Federation. ORCID: 0000-0002-3463-7734