

## Я. О. Дзюблик НЕГОСПІТАЛЬНА ПНЕВМОНІЯ І COVID-19: ДИСКУСІЙНІ ПИТАННЯ

Національний інститут фізичної та пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України

Неухильне зростання захворюваності на COVID-19 та збільшення кількості асоційованого з даною інфекцією уражень легень вимагають більшої уваги з боку фахового пульмонологічного середовища до даної проблеми. У зв'язку із нетиповою для пневмонії клініко-рентгенологічною картиною та відсутністю ефекту доступної етіотропної терапії у експертів періодично виникає запитання: чи дійсно процес, який виникає у легенях пацієнта із COVID-19 є пневмонією? Чи не є доречним, скажімо, використати термін «пневмоніт», підкреслюючи імунологічні особливості даного процесу?

Звернемося до документу «Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антимікробна терапія та профілактика». Згідно визначення, наведеного у даному керівництві, пневмонія — це гостре інфекційне захворювання, переважно бактеріальної етіології, яке характеризується вогнищевим ураженням респіраторних відділів легень та наявністю внутрішньоальвеолярної ексудації. Дійсно, у даному визначенні можна знайти щонайменше дві невідповідності щодо особливостей патології легень при коронавірусній хворобі (етіологія і патоморфологія). Тим не менше, визначення негоспітальної пневмонії, яке наводиться у документі нижче, з нашої точки зору, нівелює ці розбіжності. Під негоспітальною пневмонією (НП) слід розуміти гостре захворювання, що виникло в позалікарняних умовах (або було діагностовано в перші 48 годин від моменту госпіталізації) та супроводжується симптомами інфекції нижніх дихальних шляхів (лихоманка; кашель; виділення мокротиння, можливо гнійного; біль у грудях; задишка) і рентгенологічними ознаками нових вогнищево-інфільтративних змін у легенях за відсутності очевидної діагностичної альтернативи. Як і у випадку «традиційної» бактеріальної пневмонії верифікація діагнозу пневмонії при COVID-19 неможлива без рентгенологічних методів обстеження. Достовірним діагноз пневмонії вважається при поєднанні виявлених нових інфільтративних змін у легені із щонайменше двома клінічними ознаками: гострий початок захворювання та лихоманка; кашель із виділенням мокротиння; фізикальні симптоми (локалізовані вологі хрипи, крепітація, послаблення дихання); лейкоцитоз/зміни у лейкоцитарній формулі. Комп'ютерна томографія (КТ) легень настійно рекомендована хворим у випадку підозри на COVID-19 для початкової оцінки та наступного спостереження. За відсутності можливості виконання КТ проводиться оглядова рентгенографія органів грудної клітини в передній прямій та

бокової проекції. КТ легень є одним з найбільш інформативних методів діагностики коронавірусної пневмонії (чутливість складає до 97 %). Основними знахідками при пневмонії, викликаній вірусом SARS-CoV-2, є двосторонні інтерстиціальні інфільтрати, що характеризуються, як симптом «матового скла», або консолидації, що мають переважно перибронховаскулярне чи субплевральне розташування в нижніх та середніх зонах легень. Необхідно наголосити, що симптом «матового скла» не є патогномнічною ознакою ураження легень при COVID-19. Він реєструється у пацієнтів із гострими (серцева недостатність, ГРДС-синдром, пневмоцистна пневмонія, легенева геморагія, еозинофільна пневмонія, гіперсенситивний пневмоніт) та хронічними (організуюча пневмонія, хронічний гіперсенситивний пневмоніт, бронхіоло-альвеолярний рак, системні захворювання сполучної тканини) захворюваннями легень. Крім того, у зв'язку із проблемами організації надання медичної допомоги в Україні, величезна кількість КТ-досліджень проводиться необгрунтовано. Відповідно до рекомендацій міжнародного Флейшнерівського товариства радіологів за відсутності ознак прогресування респіраторних симптомів у пацієнтів із підозрою/захворюванням на COVID-19 та ознаками легкого клінічного перебігу проведення КТ не показано. Натомість КТ показана у пацієнта з COVID-19 з ознаками погіршення респіраторного статусу. В умовах обмежених ресурсів КТ проводиться на етапі сортування серед пацієнтів із підозрою на COVID-19 середньої тяжкості або тяжким перебігом та високою ймовірністю ураження легень перед лабораторним тестуванням. Рутинне проведення КТ у великих когортах пацієнтів несе додаткові ризики, а саме: вичерпування обмежених матеріально-технічних ресурсів; підвищення ризику розповсюдження вірусу (внаслідок зменшення соціальної дистанції між здоровими та інфікованими); додаткове іонізуюче опромінення.

Ще одним аргументом на користь того, що у пацієнтів із коронавірусною інфекцією патологічний процес у легенях слід тлумачити як негоспітальну пневмонію, є сучасні уявлення про патогенез COVID-19. На I стадії коронавірусної інфекції (безсимптомна фаза, 1–2-й дні інфекції) відбувається зв'язування вірусу SARS-CoV-2 з рецепторами клітин в'язного епітелію носової порожнини. Реплікація вірусу супроводжується обмеженою імунною відповіддю за рахунок механізмів вродженого імунітету. II стадія — симптоми гострої респіраторної вірусної інфекції (ГРВІ) з ураженням респіраторного тракту. Відбувається дистальна міграція вірусу. Реєструється більш потужна імунна відповідь (продукція інтерферонів епітеліоцитами та ін.).

III стадія — гіпоксія, гіпоксемія, як правило наявність симптому «матового скла» на КТ. Може виникати ГРДС

внаслідок інфікування вірусом альвеолоцитів II типу з розвитком дифузного альвеолярного пошкодження. На даному етапі виявляється аберантна репарація пошкоджених тканин. Імунна відповідь є потужною, гіперергічною, не відповідною об'єму цитопатичної дії вірусу. Задіяні механізми вродженого та адаптивного імунітету. Особливістю результатів морфологічного дослідження тканин при аутопсії пацієнтів, які загинули від ускладнень COVID-19, є виявлення антигенів/вірусу SARS-CoV-2 в матеріалі переважно лише в перші дні від початку захворювання.

Таким чином, враховуючи встановлені особливості патогенезу та клініки COVID-19 патологічний процес в легенях необхідно розглядати як негоспітальну пневмонію. З урахуванням специфічної взаємодії вірусу SARS-CoV-2 з імунною системою людини, з нашої точки зору, в практичній площині більш доречним виглядає термін «COVID-19 асоційована негоспітальна пневмонія». Втім, остаточне вирішення даного питання потребує більш широкої мультидисциплінарної дискусії та оцінки нових наукових даних.

Сьогодні, на жаль, не можна вважати вирішенням також і питання етіологічної діагностики COVID-19 асоційованої пневмонії. Часто, типовий клініко-рентгенологічний перебіг захворювання супроводжується негативними молекулярно-генетичними та серологічними тестами. Це зумовлено численними факторами, такими як якість взяття матеріалу, особливості тест-систем, тощо. Наявні системи лабораторної діагностики постійно вдосконалюються, з'являються методи експрес-діагностики (наприклад, «point-of-care» тести для виявлення антигену вірусу SARS-CoV-2). Ефективність етіологічної діагностики значно підвищується при одночасному застосуванні молекулярно-генетичних (у різних форматах), імунологічних (включно з «швидкими» імунохроматографічними тестами) та класичних мікробіологічних методів дослідження матеріалу хворого.

Оцінка критеріїв тяжкості перебігу захворювання та критеріїв госпіталізації пацієнтів за стандартами МОЗ України також виглядає де-що контраверсійною. Так, згідно з наказом МОЗ № 2438 від 27.10.2020 госпіталізація за клінічними критеріями показана при: «стані середньої тяжкості і тяжкому — ознаки пневмонії та/або дихальної недостатності (збільшення частоти дихальних рухів вище фізіологічної норми, кровохаркання, показник  $SpO_2$  при вимірюванні пульсоксиметром  $\leq 92\%$ ) при наявності рентгенологічно підтвердженої пневмонії. Проте, цей підхід для визначення місця лікування пацієнта суттєво поступається вже випробуванім і затвердженим шкалам оцінки тяжкості пневмонії, таким як SMART-COP, CURB-65, PORT, PSI.

Відповідно до наказу МОЗ України № 2116, показанням до емпіричної антибактеріальної терапії у хворих з COVID-19 є приєднання бактеріальної ко-інфекції (бактеріальна пневмонія, сепсис, септичний шок, інфекція сечовивідних шляхів тощо). Бактеріальна ко-інфекція спостерігається менш ніж у 10 % пацієнтів з COVID-19. Пацієнти, які перебувають в палатах інтенсивної терапії, мають вищу ймовірність бактеріальної інфекції порівняно з пацієнтами в інших відділеннях. Антибіотики не

призначаються при підозрі чи підтвердженій інфекції COVID-19 з легким перебігом. В переважній більшості випадків призначення антибактеріальних препаратів амбулаторним пацієнтам є недоцільним.

При підозрі чи підтвердженій інфекції COVID-19 із перебігом середньої тяжкості рекомендовано не призначати антибіотики без очевидних ознак бактеріальної інфекції. При підозрі чи підтвердженій інфекції COVID-19 з тяжким перебігом необхідно призначати антибактеріальні препарати в якості емпіричної терапії проти всіх можливих патогенів на підставі клінічного діагнозу (наприклад, негоспітальна або госпітальна пневмонія), епідеміологічних даних та регіональних/місцевих даних щодо бактеріальної резистентності. Аналіз наукових публікацій у міжнародних виданнях свідчить, що лише у 7 % госпіталізованих хворих з COVID-19 мала місце бактеріальна ко-інфекція. Частота бактеріальних інфекцій була вищою серед реанімаційних хворих, причому найчастіше виділяли такі мікроорганізми, як *Mycoplasma pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* та *Haemophilus influenzae*. Отже, вітчизняні рекомендації цілком відповідають міжнародним протоколам і покликані запобігти неконтрольованому застосуванню антибіотиків і зростанню антибіотикорезистентності в нашій країні. В тих випадках, коли призначення антибактеріальних засобів все ж таки є виправданим, рекомендовано використовувати схеми, наведені в Національній настанові «Негоспітальна пневмонія...» у редакції 2019 р.

Станом на сьогодні не існує етіотропних препаратів, затверджених провідними світовими агенціями з обігу лікарських засобів для лікування COVID-19. Протівірусний препарат ремдесивір отримав дозвіл від американської агенції FDA для «невідкладного застосування» («emergency use») за наступними показаннями:

1. У госпіталізованих пацієнтів з  $SpO_2 \leq 94\%$ , або у пацієнтів, які отримують оксигенотерапію; тривалість лікування 5 днів.

2. У пацієнтів на штучній вентиляції легень (ШВЛ) або екстракорпоральній мембранній оксигенації (ЕКМО); тривалість лікування до 10 днів.

3. Існує недостатньо даних для визначення доцільності використання ремдесивіру у пацієнтів із легким/середньої тяжкості перебігом COVID-19.

Експертна рада Національного інституту здоров'я США не рекомендує використання хлорохіну/гідроксихлорохіну (монотерапія або в комбінації з азитроміцином) та лопінавіру/рітонавіру у пацієнтів із COVID-19 (окрім як у клінічних дослідженнях).

Стосовно імунотропних засобів при COVID-19 ця сама група експертів визнала наступне:

1. Існує недостатньо даних для рекомендації щодо використання плазми реконвалесцентів та специфічного SARS-CoV-2 імуноглобуліну у пацієнтів із COVID-19.

2. Експертна рада не рекомендує використання неспецифічного внутрішньовенного імуноглобуліну у пацієнтів із COVID-19.

3. Існує недостатньо даних для рекомендації щодо використання у пацієнтів із COVID-19 таких препаратів:

- інгібіторів інтерлейкіну-1 (ІЛ) (анакіра);

- інгібіторів ІЛ-6 (тицилізумаб, сарілумаб, сілтуксімаб);
- усіх інтерферонів;
- інгібіторів янус кінази (баріцитиніб).

На основі результатів британського дослідження RECOVERY, яке виявило зменшення смертності пацієнтів із тяжким перебігом, терапія яких включала дексаметазон, до наказу МОЗ України № 2116 включено рекомендацію щодо парентерального призначення дексаметазону у дозі 6 мг на добу у пацієнтів із тяжким і критичним перебігом захворювання. Регламентована тривалість лікування — 7–10 діб.

Враховуючи порушення в системі згортання крові та високий ризик тромбоемболічних ускладнень ще одним важливим напрямком патогенетичної терапії є використання у госпіталізованих хворих низькомолекулярних гепаринів. У амбулаторних пацієнтів без супутньої патології системи гемостазу призначення будь-яких антикоагулянтів/антитромбоцитарних препаратів сьогодні не має наукового підґрунтя.

Ще одним важливим аспектом проблеми COVID-19 асоційованої пневмонії, з яким останнім часом вже стикаються пульмонологи, є ймовірні близькі та віддалені наслідки у вигляді залишкових фіброзних змін, а, в окремих випадках, й прогресуючого фіброзу легень. Занепокоєння експертів викликає наявність спільних рис у патогенезі та патоморфозі COVID-19 асоційованої пневмонії і такого тяжкого та швидкоплинного захворювання легень як ідіопатичний легеневий фіброз (ІЛФ). В основі патогенезу як ІЛФ, так і COVID-19, лежить дифузне альве-

олярне пошкодження, яке супроводжується гіперпродукцією цитокінів (в т.ч. факторів росту), масивною міграцією імунних клітин та швидким запуском процесів аберантної репарації. Перебіг обох захворювань, особливо у вразливих групах пацієнтів, може супроводжуватися виникненням ГРДС. За повідомленнями з різних джерел, частота виникнення фіброзних змін у легенях у реконвалесцентів коронавірусної хвороби, викликаній вірусом SARS-CoV-2, є значною. Тому з урахуванням масштабів пандемії поширеність прогресуючого легеневого фіброзу очікувано буде збільшуватись. Попередні спалахи коронавірусних інфекцій (SARS, 2002–2003 та MERS 2012–2013) супроводжувались виникненням поствірусних фіброзів, що призводили до функціонального дефекту. Стандарти лікування прогресуючого фіброзу (в т.ч. викликаного дією вірусів) передбачають застосування антифібротичних засобів. В моделях гострого вірус-індукованого пошкодження легень ці препарати виявляли протективні ефекти щодо сповільнення темпів падіння функції легень. Доступні (пірфенідон, нінтеданіб) та експериментальні антифібротичні препарати можуть мати перспективи в курації реконвалесцентів COVID-19. Світові наукові дослідження та накопичення клінічних спостережень за даним напрямком тривають. Не викликає сумнівів необхідність диспансерного спостереження за пацієнтами, які перенесли тяжку COVID-19 асоційованої пневмонію, що імовірно викликатиме потребу у створенні спеціалізованих реабілітаційних центрів.