

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредитель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Издатель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

www.iacmac.ru

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ по печати 30.09.1999 г. (№019273) Тираж 3000 экз.

Подписка на сайте издателя
<https://service.iacmac.ru>

Адрес для корреспонденции
214019, г. Смоленск, а/я 5.
Тел./факс: (4812)45 06 02

Электронная почта:
cmac@antibiotic.ru

Электронная версия журнала:
<https://cmac-journal.ru>

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2022.

Содержание

Болезни и возбудители

Синяев А.А., Гриненко А.О., Попова М.О., Рогачева Ю.А., Спиридонова А.А., Власова Ю.Ю., Смирнова А.Г., Морозова Е.В., Лепик К.В., Михайлова Н.Б., Владовская М.Д., Бондаренко С.Н., Моисеев И.С., Кулагин А.Д.

196 Новая коронавирусная инфекция у реципиентов трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

202 Федотов В.Д., Жестков А.В., Лямин А.В., Заславская М.И., Добротина И.С., Туличев А.А. Микробиом, обострение и прогрессирование ХОБЛ: есть ли выход?

213 Ткачев П.В., Гончаров А.Е., Дмитриев А.В. Умеренные бактериофаги энтерококков: генетические особенности и практическое применение

Антимикробные препараты

220 Захаренков И.А., Рачина С.А., Козлов Р.С., Белькова Ю.А. Потребление системных антибиотиков в России в 2017–2021 гг.: основные тенденции

226 Кароли Н.А., Ребров А.П. Некоторые проблемы, связанные с безопасностью антибактериальной терапии у больных COVID-19

Антибиотикорезистентность

236 Павлова А.С., Егорова А.Е., Крутова Н.Е., Саенко С.С., Михайлова Ю.В., Гусева А.Н., Чеботарь И.В., Подколзин А.Т., Кулешов К.В., Акимкин В.Г. Распространенность и характеристика БЛРС-продуцирующих штаммов *Salmonella enterica*, циркулирующих на территории России (2016–2020 гг.)

248 Позднякова-Филатова И.Ю., Загоскин А.А., Захарова М.В., Нагорных М.О. Анализ генов, кодирующих белки семейства МБЛ-подобных металлопротеиназ, штамма-деструктора компонентов нефти *Pseudomonas putida* BS3701

Микробиологическая диагностика

254 Азизов И.С., Мартинович А.А. Выявление *mcg-1*-опосредованной резистентности к полимиксинам у бактерий порядка *Enterobacteriales* методом нанесения хелаторов на диск с колистином

Опыт работы

261 Андреев С.С., Рязанцева Е.В., Мальцева Н.П., Мутовина З.Ю., Фомина Д.С., Лысенко М.А. Инфекционный эндокардит, вызванный *Corynebacterium amycolatum*, у пациента с COVID-19 тяжелого течения: описание клинического случая

268 Гординская Н.А., Борискина Е.В., Кряжев Д.В. Фенотипические и молекулярно-генетические особенности антибиотикорезистентности клинических изолятов *Klebsiella pneumoniae* в стационарах Нижнего Новгорода

274 Стрелкова Д.А., Рачина С.А., Кулешов В.Г., Бурмистрова Е.Н., Сычев И.Н., Ананичева Н.А., Васильева Ю.Ю., Чуркина Е.А. Микробиологический мониторинг пациентов с COVID-19 в ОРИТ: проспективное наблюдательное исследование

283 Гордина Е.М., Божкова С.А., Смирнова Л.Н. Влияние бактериофагов на биопленки *Staphylococcus aureus*, выделенных от пациентов с ортопедической инфекцией

Микробиологический мониторинг пациентов с COVID-19 в ОРИТ: проспективное наблюдательное исследование

Стрелкова Д.А.¹, Рачина С.А.¹, Кулешов В.Г.², Бурмистрова Е.Н.², Сычев И.Н.², Ананичева Н.А.², Васильева Ю.Ю.³, Чуркина Е.А.³

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

² ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

³ ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн №3» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

Контактный адрес:

Дарья Александровна Стрелкова
Эл. почта: dashastrelkova@gmail.com

Ключевые слова: COVID-19, ОРИТ, нозокомиальные инфекции, пневмония, антибиотики.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Внешнее финансирование: исследование проведено без внешнего финансирования.

Соответствие принципам этики: исследование одобрено локальным этическим комитетом. Нет необходимости в письменном информированном согласии.

Цель. Изучить характер и сроки развития колонизации респираторных образцов у пациентов с COVID-19 тяжелого и крайне тяжелого течения клинически значимыми возбудителями, проанализировать частоту развития нозокомиальных инфекций (НИ) и структуру назначавшихся антибактериальных препаратов (АБП).

Материалы и методы. В проспективное наблюдательное исследование с декабря 2021 г. по февраль 2022 г. включались пациенты 18 лет и старше с подтвержденной COVID-19 тяжелого и крайне тяжелого течения. В первые 48 ч. и далее каждые 2–3 дня пребывания в ОРИТ для проведения бактериоскопии и микробиологического исследования брали респираторный образец: свободно отделяемую мокроту, трахеальный аспират (в случае интубации), бронхоальвеолярный лаваж (при проведении бронхоскопии). У части пациентов проводился скрининг на инвазивный аспергиллез. Регистрировались клинико-демографические данные, сопутствующие заболевания, патогенетическая терапия COVID-19, антибактериальная терапия, случаи вероятных/подтвержденных бактериальных НИ, антибиотикоассоциированной диареи и исходы лечения в стационаре.

Результаты. В исследование было включено 82 пациента. Преобладали пациенты со значительным поражением легочной паренхимы (КТ-3/4); большинству из них (77%) в связи с прогрессирующим дыхательной недостаточности потребовалась интубация и ИВЛ, у 76% пациентов наблюдался летальный исход. В первые 48 ч. респираторный образец получен у 47 больных; у остальных пациентов кашель был непродуктивным. В 31 (37,8%) случае роста микроорганизмов обнаружено не было, у 16 (19,5%) пациентов выявлены клинически значимые возбудители. Для последующего анализа использованы данные 63 пациентов с достаточным количеством образцов для динамического наблюдения. В первые 3 дня пребывания в ОРИТ наиболее часто выявляемыми бактериальными патогенами являлись *Klebsiella pneumoniae* без приобретенной устойчивости к АБП и метициллиночувствительный *Staphylococcus aureus*. В динамике в структуре выделенных микроорганизмов отмечалось увеличение доли *Acinetobacter baumannii*, других неферментирующих бактерий и Enterobacterales, устойчивых к карбапенемам. Среди возбудителей инфекций нижних дыхательных путей преобладали *A. baumannii* и устойчивая к карбапенемам *K. pneumoniae*, которые были возбудителями в 76% случаев. Из 20 пациентов, у которых определялся галактоманнан, положительный результат был получен в 4 случаях.

Выводы. Исследование подтверждает актуальность бактериальных НИ у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19. В случае развития НИ нижних дыхательных путей при начале эмпирической антибактериальной терапии следует учитывать преобладание в структуре возбудителей энтеробактерий и *A. baumannii*, устойчивых к карбапенемам, а также возможность развития инвазивного аспергиллеза.

Original Article

Microbiological monitoring of COVID-19 patients in the ICU: a prospective observational study

Strelkova D.A.¹, Rachina S.A.¹, Kuleshov V.G.², Burmistrova E.N.², Sychev I.N.², Ananicheva N.A.², Vasileva Yu.Yu.³, Churkina E.A.³

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

² City Clinical Hospital named after S.S. Yudin, Moscow, Russia

³ Hospital for War Veterans No. 3, Moscow, Russia

Contacts:

Daria A. Strelkova
E-mail: dashastrelkova@gmail.com

Objective. To study spectrum of pathogens and the time to colonization of respiratory samples in patients with severe and critical COVID-19 as well as to analyze incidence of nosocomial infections and structure of prescribed antibacterial drugs.

Стрелкова Д.А. и соавт.

Key words: COVID-19, ICU, nosocomial infections, pneumonia, antibiotics.

Conflicts of interest: all authors report no conflicts of interest relevant to this article.

External funding source: no external funding received.

Ethical compliance: the study was approved by the local ethics committee. Informed consent was not required.

Materials and methods. The prospective observational study included patients aged 18 years and older with confirmed severe and critical COVID-19 from December 2021 to February 2022. During the first 48 hours and then every 2–3 days of hospitalization, a respiratory sample was collected: sputum, tracheal aspirate (if intubated), bronchoalveolar lavage (if bronchoscopy was performed) for microscopy and microbiological examination. Some patients were screened for invasive aspergillosis. Clinical and demographic data, comorbidities, pathogenetic therapy for COVID-19, antibiotic therapy, cases of probable/documentated bacterial nosocomial infections, antibiotic-associated diarrhea, and hospital treatment outcomes were recorded.

Results. A total of 82 patients were included in this study. Patients with lung parenchyma involvement of more than 50% by computer tomography predominated; most of them (77%) required intubation and mechanical ventilation due to progression of respiratory failure, and 76% of patients had a lethal outcome. During the first 48 hours, a respiratory sample was obtained from 47 patients; the rest of the patients presented with non-productive cough. No growth of microorganisms was detected in 31 (36.8%) cases; clinically significant pathogens were detected in 16 (19.5%) patients. A subsequent analysis included data from 63 patients with a sufficient number of samples for dynamic observation were used. During the first 3 days of ICU stay, the most common bacterial pathogens were *Klebsiella pneumoniae* without acquired antibiotic resistance and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*. From 3rd day and afterwards, an increase in the proportion of *Acinetobacter baumannii*, other non-fermenting bacteria, and carbapenem-resistant Enterobacterales was noted. Among the pathogens causing lower respiratory tract infections, *A. baumannii* and carbapenem-resistant *K. pneumoniae* were predominant pathogens and accounted for 76% of cases. Positive galactomannan test results were obtained in 4 cases.

Conclusions. The study confirmed importance of bacterial nosocomial infections in patients with severe and critical COVID-19. In the case of the development of nosocomial lower respiratory tract infections, empirical antimicrobial therapy should take into account the predominance of carbapenem-resistant Enterobacteria and *A. baumannii*, as well as the possibility of invasive aspergillosis.

Введение

Пандемия COVID-19, ставшая причиной более 6 млн летальных исходов, остается актуальной медицинской проблемой [1]. Выполненные к настоящему времени исследования свидетельствуют о низкой частоте бактериальных коинфекций при COVID-19 по сравнению с гриппом [2, 3]. Соответственно рутинное назначение антибактериальных препаратов (АБП) пациентам с COVID-19 нецелесообразно.

В то же время нозокомиальные инфекции (НИ) рассматриваются как значимое осложнение COVID-19 у госпитализированных больных, особенно в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Частота НИ в ОРИТ у пациентов с COVID-19 варьируется от 15% до 46% [4–6]. Ведущее место в их структуре занимают инфекции кровотока и инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП), в частности, пневмония, ассоциированная с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ) [4]. Фактором риска развития НИ при COVID-19 помимо ИВЛ является иммуносупрессивная терапия системными глюкокортикоидными препаратами (ГКС) и блокаторами интерлейкинов [7].

Спектр возбудителей НИ и их чувствительность к АБП у больных COVID-19 по-видимому соответствует профилю циркулировавших в конкретном стационаре/отделении изолятов [8]. Это повышает актуальность микробиологического мониторинга пациентов с COVID-19 и высоким риском НИ из-за возможности более раннего назначения адекватной антибактериальной терапии (АБТ).

Цель исследования – изучить характер и сроки развития колонизации респираторных образцов у пациентов с COVID-19 тяжелого и крайне тяжелого течения кли-

нически значимыми возбудителями, проанализировать частоту развития НИ и структуру назначавшихся АБП.

Материалы и методы

В проспективное наблюдательное исследование одного из многопрофильных стационаров Москвы с декабря 2021 г. по февраль 2022 г. включались пациенты 18 лет и старше с подтвержденной инфекцией COVID-19 тяжелого и крайне тяжелого течения (госпитализация в ОРИТ при поступлении или перевод в ОРИТ из терапевтического отделения в связи с прогрессированием COVID-19).

У всех пациентов в первые 48 ч. и далее каждые 2–3 дня пребывания в ОРИТ собирали для проведения бактериоскопии и микробиологического исследования респираторный образец: свободно отделяемую мокроту; в случае интубации – трахеальный аспират (ТА); при проведении бронхоскопии по клиническим показаниям – бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ).

Качество мокроты оценивали согласно стандартным критериям [9]. Для выделения аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов выполнялся посев клинического материала на селективные и дифференциально-диагностические среды. Идентификация микроорганизмов проводилась в соответствии со стандартными методами и процедурами с использованием автоматического анализатора BD Phoenix™ M50; определение чувствительности микроорганизмов и интерпретация результатов – согласно клиническим рекомендациям «Определение чувствительности микроорганизмов

к антимикробным препаратам», версия 2021-01 [10]. Количественным критерием оценки возможной клинической значимости выделенных микроорганизмов для ТА считался титр $\geq 10^4$ КОЕ/мл, для БАЛ – $\geq 10^3$ КОЕ/мл.

Дополнительно методом ИФА (набор реагентов *Platelia Aspergillus Ag*, ООО «Био-Рад Лаборатории», Россия) у части пациентов (наличие БАЛ или не менее двух ТА) в респираторных образцах определялось наличие галактоманнана. Положительными считались образцы с индексом оптической плотности более 0,7.

У пациентов регистрировались клиничко-демографические данные, сопутствующие заболевания, патогенетическая терапия COVID-19, АБТ, случаи вероятных/подтвержденных бактериальных НИ, антибиотикоассоциированной диареи (ААД) и исходы лечения в стационаре.

Описательная статистика выполнена с помощью IBM SPSS Statistics 26.0. Описание количественных признаков, соответствующих нормальному распределению, представлено в виде среднего значения \pm стандартного отклонения, минимального и максимального значений. Проверка количественных признаков на нормальность распределения осуществлялась с использованием критерия Шапиро – Уилка. Качественные признаки представлены в виде относительных и абсолютных значений. Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ».

Результаты

В исследование включено 82 пациента, в том числе 56 (68%) женщин. Основные клиничко-демографические характеристики больных представлены в Таблице 1. Среди сопутствующих заболеваний наиболее распространенными были гипертоническая болезнь и сахарный диабет. Индекс коморбидности Чарлсона составил 5 [4, 6] баллов. Преобладали пациенты со значительным поражением легочной паренхимы (КТ-3/4); большинству из них (77%) в связи с прогрессированием дыхательной недостаточности потребовалась интубация трахеи и ИВЛ. АБТ назначалась 78 (95%) пациентам.

В первые 48 ч. респираторный образец получен у 47 больных (в 83% случаев – мокрота); у 35 (42,6%) пациентов кашель был непродуктивным. В 31 (37,8%) случае при культуральном исследовании роста микроорганизмов не обнаружено, у 16 (19,5%) пациентов выявлены клинически значимые возбудители. Характер выявленных микроорганизмов представлен на Рисунке 1.

Для последующего анализа использованы данные 63 пациентов с достаточным количеством образцов для динамического наблюдения (19 исключены из-за пропуска более чем одной контрольной точки наблюдения). Медиана пребывания в ОРИТ составила 8 [5; 12] дней.

За период наблюдения клинически значимые бактериальные возбудители из респираторных образцов выделены у 53 (84%) пациентов. Наиболее частыми были неферментирующие грамотрицательные бактерии, преимущественно *Acinetobacter baumannii* и *Enterobacterales*, в первую очередь *Klebsiella pneumoniae* (Таблица 2).

Таблица 1. Клиничко-демографические характеристики пациентов с тяжелой/крайне тяжелой COVID-19

ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ	
Возраст, годы	74,5 [67,3; 81,0]
Женщины, n (%)	56 (68%)
Пациенты с недавней госпитализацией, n (%)	10 (12%)
Сроки стационарного лечения до поступления в ОРИТ, дни	3,5 [2,0; 5,0]
ПАРАМЕТРЫ ТЯЖЕСТИ COVID-19	
SpO ₂ при поступлении, %	91,5 [89; 94]
Пациенты, которым проводилась ИВЛ, n (%)	63 (77%)
Объем поражения легких по данным КТ органов грудной клетки	
КТ-2, n (%)	2 (2%)
КТ-3, n (%)	44 (54%)
КТ-4, n (%)	36 (44%)
НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫЕ СОПУТСТВУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	
Гипертоническая болезнь, n (%)	77 (94%)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	26 (32%)
Хроническая сердечная недостаточность 2А/2Б, n (%)	16 (20%)
Острое нарушение мозгового кровообращения/транзиторная ишемическая атака, n (%)	11 (13%)
Активные опухолевые заболевания	9 (11%)
Инфаркт миокарда, n (%)	7 (9%)
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ	
ГКС, n (%)	82 (100%)
Дексаметазон, n (%)	82 (100%)
Метилпреднизолон (пульс-терапия), n (%)	1 (1%)
Иммунобиологическая терапия, n (%)	56 (68%)
Левилимаб, n (%)	52 (63%)
Олокизумаб, n (%)	4 (5%)
Тофацитиниб, n (%)	2 (2%)
ИСХОДЫ	
Смерть, n (%)	62 (76%)
Перевод в реабилитационный центр, n (%)	4 (5%)
Выписка из стационара, n (%)	12 (19%)

* ИВЛ – искусственная вентиляция легких; КТ – компьютерная томография.

Доля ТА в общем количестве образцов составила 53%, БАЛ – 4%. Колонизация нижних дыхательных путей любым клинически значимым возбудителем наблюдалась на 4-й [2; 6] день пребывания в ОРИТ и на 8-й [5; 11] день госпитализации соответственно.

Больные с отрицательными результатами культурального исследования отличались более коротким сроком наблюдения – 5 [3; 6] дней. Полученные данные по отдельным возбудителям представлены в Таблице 2.

Частота возбудителей, выделенных из респираторных образцов в разные сроки пребывания в ОРИТ, представлена в Таблице 3. В первые 3 дня пребывания в ОРИТ наиболее часто выявляемыми бактериальными патогенами являлись *K. pneumoniae* без приобретенной устойчивости к АБП и метициллиночувствительный *S. aureus* (MSSA). В динамике по мере удлинения сроков госпитализации в структуре возбудителей отмечалось увеличение доли *A. baumannii*, других неферментиру-

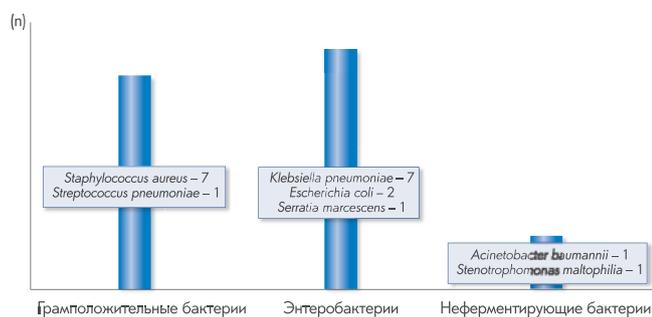


Рисунок 1. Частота выделения клинически значимых возбудителей из респираторных образцов у пациентов с тяжелой/крайне тяжелой COVID-19 при поступлении в ОРИТ

ющих бактерий и устойчивых к карбапенемам энтеробактерий. В структуре образцов за период наблюдения в ОРИТ отмечено увеличение доли ТА и БАЛ с 31% в 0–3 день до 89% в ≥ 7 день соответственно.

Клинические, лабораторные и/или инструментальные данные за развитие ИНДП (нозокомиальная пневмония или ИВЛ-ассоциированный трахеобронхит) выявлены у 33 (52%) пациентов, в 23 (37%) случаях отмечалась бактериемия, у 10 (16%) пациентов – инфекция мочевых путей. ААД регистрировалась у 23 (28%) пациентов (в т. ч. ассоциированная с токсинами *Clostridioides difficile* – у 4; у одного пациента диагностирован псевдомембранозный колит по данным колоноскопии).

Среди возбудителей ИНДП преобладали *A. baumannii* и устойчивая к карбапенемам *K. pneumoniae*, которые, с учетом микст-инфекций, были возбудителями в 76% случаев. Описание структуры возбудителей представлено в Таблице 4.

Всего у 4 из 20 пациентов, которым проводилось определение галактоманна в БАЛ/ТА, получен положительный результат. У всех этих пациентов также наблюдалась бактериальная ИНДП.

За период наблюдения 60/63 пациентов (95,2%) получали АБТ, в среднем 3 ± 1 АБП. Структура применявшихся системных АБП представлена на Рисунке 2. Наиболее часто до перевода в ОРИТ назначались ампициллин/сульбактам и цефепим, в ранние сроки пребывания в ОРИТ – меропенем, в поздние – отмечено увеличение частоты применения полимиксина В и тигециклина. Всего 23 (28%) пациента получали ванкомицин внутри по поводу ААД.

Обсуждение

Потенциальное клиническое значение бактериальных и грибковых инфекций при COVID-19 продолжает интенсивно изучаться многими исследователями [2, 11, 12]. С одной стороны, получено достаточно доказательств низкой частоты коинфекций у данной категории больных [2, 3]. В связи с этим необходимо ограничение рутинного использования АБП при COVID-19 без достаточных на то оснований.

Таблица 2. Сроки развития колонизации респираторных образцов различными бактериальными возбудителями у пациентов с тяжелой/крайне тяжелой COVID-19

Микроорганизмы	Число пациентов, n	Срок госпитализации, дни*	Срок госпитализации в ОРИТ, дни*
ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ			
Неферментирующие бактерии	38	9,5 [7; 13]	6 [9; 4]
<i>Acinetobacter baumannii</i>	31	10 [8; 14]	7 [5; 9]
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	9	8 [5; 12]	4 [4; 8]
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	9; 10; 14; 21	4; 4; 7; 18
<i>Burkholderia cepacia</i>	2	5; 7	3; 4
Энтеробактерии	31	8 [7; 10]	4 [1,5; 6,5]
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , в т.ч.:	27	8,5 [7; 11]	4 [3; 7]
без приобретенной устойчивости к АБП	14	8 [6; 11]	3 [2; 4]
устойчивая к ЦС III поколения	6	5; 7; 7; 7; 9	1; 1; 2; 4; 5; 6
устойчивая к карбапенемам	14	10 [8; 17]	7 [6; 13]
<i>Escherichia coli</i> , в т.ч.:	4	4; 8; 9; 10	1; 1; 3; 6
без приобретенной устойчивости к АБП	2	10; 4	1; 1
устойчивая к ЦС III поколения	2	8; 9	3; 6
<i>Serratia marcescens</i>	1	2	1
ГРАМПЛОЖИТЕЛЬНЫЕ			
<i>Staphylococcus aureus</i> , в т.ч.:	11	7 [4; 9,5]	2 [1; 4,5]
метициллиночувствительный	10	6 [4; 9]	2 [1; 4]
метициллинорезистентный	1	14	7
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	1	1

* Представлены медиана с I и III квартилем для микроорганизмов с частотой встречаемости ≥ 7 случаев, для остальных перечислены сроки выявления у каждого пациента.

Таблица 3. Частота возбудителей, выделявшихся из респираторных образцов в разные сроки пребывания в ОРИТ у пациентов с тяжелой/крайне тяжелой COVID-19

Микроорганизм	Число и доля пациентов
День 0–3 в ОРИТ, доля ТА и БАЛ – 31%	
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , без приобретенной устойчивости к АБП	8 (13%)
MSSA	7 (11%)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	5 (8%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , устойчивая к ЦС III поколения	3 (5%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , устойчивая к карбапенемам	3 (5%)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2 (3%)
<i>Escherichia coli</i> , без приобретенной устойчивости	2 (3%)
<i>Escherichia coli</i> , устойчивая к ЦС III поколения	1 (2%)
<i>Burkholderia cepacia</i>	1 (2%)
<i>Serratia marcescens</i>	1 (2%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , без приобретенной устойчивости	1 (2%)
День 4–6 в ОРИТ, доля ТА и БАЛ – 51%	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	9 (14%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , без приобретенной устойчивости	5 (8%)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	4 (6%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , устойчивая к ЦС III поколения	3 (5%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , устойчивая к карбапенемам	2 (3%)
MSSA	2 (3%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 (3%)
<i>Escherichia coli</i> , устойчивая к ЦС III поколения	1 (2%)
<i>Burkholderia cepacia</i>	1 (2%)
≥ 7 дней в ОРИТ, доля ТА и БАЛ – 89%	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	17 (27%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , устойчивая к карбапенемам	9 (14%)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	3 (5%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 (3%)
MSSA	1 (2%)
MRSA	1 (2%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , без приобретенной устойчивости	1 (2%)

* MSSA – метициллиночувствительный *Staphylococcus aureus*, MRSA – метициллинорезистентный *Staphylococcus aureus*.

Таблица 4. Частота возбудителей ИНДП у пациентов с тяжелым/крайне тяжелым течением COVID-19

Микроорганизм	Число пациентов
<i>Acinetobacter baumannii</i>	21
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , устойчивая к карбапенемам	14
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	5
<i>Klebsiella pneumoniae</i> без приобретенной устойчивости к АБП	3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2
MSSA	2
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , устойчивая к ЦС III поколения	1
Возбудитель неизвестен	2

С другой стороны, НИ развиваются у значительной части госпитализированных пациентов с тяжелым течением заболевания, нередко определяя прогноз. По данным метаанализа 118 исследований, частота суперинфекций при COVID-19 составила 24%, при этом пациенты с суперинфекцией имели большую длительность госпитализации и более высокую частоту летальных исходов [11]. В многоцентровом исследовании He S. и соавт. риск летального исхода у госпитализированных пациентов с COVID-19 и бактериальной суперинфекцией возрастал в 8,2 раза (95% ДИ 4,5–15,1) [13]. В исследовании Buehler P. и соавт. бактериальные суперинфекции у пациентов с тяжелым/крайне тяжелым течением COVID-19 ассоциировались с уменьшением количества дней без ИВЛ, несмотря на высокую частоту эмпирической АБТ [14].

Нужно отметить, что своевременная диагностика НИ при COVID-19 представляет определенные сложности. Новые инфильтративные изменения плохо визуализируются при КТ ОГК у пациентов с распространенным поражением легких, а лейкоцитоз и нейтрофилез могут быть связаны с применением ГКС [15]. Назначение дексаметазона и/или антагонистов ИЛ-6 снижает диагностическую ценность С-реактивного белка (СРБ) и прокальцитонина (ПКТ) как маркеров бактериальной суперинфекции, так как у части пациентов не отмечается их повышения [16]. Повышение ПКТ и СРБ также ассоциируется с тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом COVID-19, поэтому существует проблема в установлении пороговых значений данных маркеров [17, 18].

Известно, что одним из основных локусов инфекции для пациентов с COVID-19, получающих лечение в ОРИТ, являются нижние дыхательные пути; нередко эта инфекция ассоциирована с проведением ИВЛ [4]. Среди интубированных пациентов частота суперинфекций ожидается выше и, по различным данным, варьирует от 42% до 61% [14, 19–21]. В связи с этим в динамическое наблюдение за такими пациентами целесообразно включать микробиологическое исследование респираторных образцов, т.к. колонизация может предшествовать развитию клинически значимой инфекции.

В данном исследовании клинически значимые возбудители в ранние сроки госпитализации в ОРИТ выявлялись только у 19,5% пациентов, при этом у значительной части культуральное исследование не выполнялось в связи с невозможностью получить мокроту. В дальнейшем доля пациентов с «положительными» находками при микробиологическом исследовании респираторных образцов увеличилась до 84%.

Как показывают результаты систематического обзора, в случае развития бактериальных суперинфекций при COVID-19 наиболее часто выявляются *Acinetobacter* spp., *P. aeruginosa*, *Escherichia coli*, *K. pneumoniae*, *Enterococcus faecium* и *S. maltophilia* [11]. Распространенность бактериальных патогенов с множественной лекарственной устойчивостью среди пациентов с крайне тяжелым течением COVID-19, по данным различных исследований, варьирует от 32% до 50%; наибольшую проблему среди них представляют

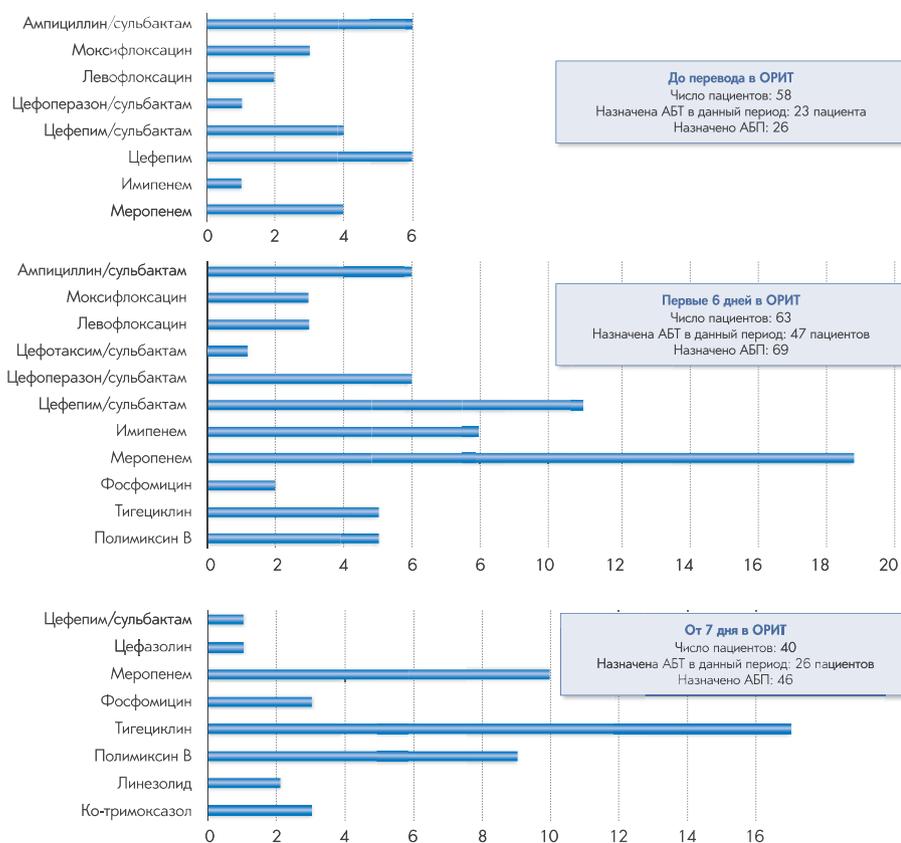


Рисунок 2. Частота назначения различных АБП пациентам с тяжелой/крайне тяжелой COVID-19 в различные периоды госпитализации

A. baumannii и устойчивые к карбапенемам изоляты *K. pneumoniae* [22].

В нашем исследовании в респираторных образцах наиболее часто обнаруживались *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *S. aureus* и *S. maltophilia*. Следует отметить, что колонизация отмечалась в относительно ранние сроки – 4-е сутки пребывания в ОРИТ. Обращает внимание изменение структуры выделяемых микроорганизмов во времени: если в первые дни госпитализации в ОРИТ преобладал «дикий» фенотип *K. pneumoniae* и MSSA, то в поздние сроки ключевыми изолятами являлись *A. baumannii* и устойчивая к карбапенемам *K. pneumoniae*. Нужно отметить, что эти же микроорганизмы оказались наиболее частыми возбудителями подтвержденных респираторных НИ, зарегистрированных более чем у половины пациентов.

В целом структура бактериальных возбудителей ИНДП в нашем исследовании и их чувствительность к АБП в популяции пациентов с тяжелым/крайне тяжелым течением COVID-19 не отличались от таковых в допандемический период. Такая тенденция подтверждается результатами других российских и международных исследований [8, 23, 24].

В частности, в исследовании Maes M. и соавт. при сравнении структуры бактериальных возбудителей среди пациентов с ИВЛ-ассоциированной пнев-

монией с и без COVID-19 не выявлено существенных различий [23]. При этом в целом в группе COVID-19 отмечен достоверно более высокий риск развития ИВЛ-ассоциированной пневмонии, а также отдельные случаи инвазивного аспергиллеза.

Увеличение риска системных грибковых инфекций, в первую очередь инвазивного аспергиллеза, при COVID-19 подтверждается многочисленными исследованиями и метаанализами, что диктует необходимость рутинного скрининга на наличие данных возбудителей в условиях ОРИТ, особенно в случае длительной ИВЛ и иммуносупрессивной терапии [12, 25, 26].

В проведенном нами исследовании галактоманнан определялся только у 20 критически больных пациентов с COVID-19, в 4 (20%) случаях был получен положительный результат, однако пациенты не получали противогрибковую терапию в связи с поздней лабораторной верификацией инфекции и наличием у них сопутствующей бактериальной ИНДП, чем объяснялась тяжесть состояния и наличие лабораторно-воспалительного синдрома.

Ключевыми факторами риска развития НИ у госпитализированных пациентов с COVID-19, помимо известных ранее, может рассматриваться патогенетическая терапия COVID-19, в частности, широкое применение системных ГКС и блокаторов ИЛ-6. Исследования

влияния ГКС на частоту суперинфекций у пациентов с COVID-19 остаются немногочисленными, при этом отмечается как повышение их частоты, так и отсутствие значимого риска [20, 27]. В обзоре исследований блокаторов ИЛ +/- ГКС на частоту развития суперинфекций при COVID-19 получены неоднозначные результаты: так, например, для тоцилизумаба в 9 исследованиях различий в частоте суперинфекций выявлено не было, в 14 сообщалось о повышении риска с 9,1% до 63% [28].

Следует подчеркнуть, что в целом в зарубежных рекомендациях используются меньшие дозы ГКС (6 мг/сут дексаметазона или эквивалентные дозы других ГКС), а блокаторы ИЛ рекомендуются у пациентов с более тяжелым течением заболевания, чем в России [29–31].

Исследователи отмечают широкое применение АБП в терапии пациентов с COVID-19. Так, по данным метаанализа, частота назначения АБП варьировала от 58% в развитых до 89% в развивающихся странах [32]. Наиболее часто назначаемыми классами препаратов были фторхинолоны, макролиды, ингибиторозащищенные бета-лактамы и цефалоспорины [33]. В российском исследовании, проводившемся в стационарах/отделениях для лечения COVID-19 в 2021 г., частота назначения АБП составила 35% (от 30% в терапевтических отделениях до 76% в ОРИТ) [34]. Наиболее часто использовались цефтриаксон, левофлоксацин и цефоперазон/сульбактам.

В нашем исследовании абсолютное большинство пациентов с COVID-19 получали АБТ, при этом до перевода в ОРИТ также преимущественно назначали ингибиторозащищенные бета-лактамы, цефалоспорины и фторхинолоны (Рисунок 2). В ранние сроки пребывания в ОРИТ ведущей группой препаратов были карбапенемы, в более поздние сроки отмечался рост при-

менения полимиксина В и тигециклина, что в целом соответствует динамике выявлявшихся в респираторных образцах возбудителей, в частности, преобладанию резистентных к карбапенемам неферментирующих бактерий и *K. pneumoniae*. Тем не менее стоит отметить отсутствие среди назначавшихся АБП цефтазидима/авибактама и азтреонама, несмотря на известный факт широкой распространенности в стационарах Москвы изолятов *K. pneumoniae*, продуцирующих карбапенемазы типа OXA-48, и частую сочетанную продукцию карбапенемазы типа NDM [35].

Заключение

Насколько нам известно, проведенное исследование – одно из первых российских проспективных исследований, в котором выполнялся клинико-микробиологический мониторинг взрослых пациентов с COVID-19 тяжелого и крайне тяжелого течения с момента их госпитализации в ОРИТ.

Исследование подтверждает актуальность бактериальных НИ у данной категории пациентов с точки зрения распространенности и потенциального неблагоприятного влияния на прогноз. Это определяет необходимость клинической настороженности и пересмотра существующих подходов к противовоспалительной терапии, в частности назначения и длительности применения ГКС и иммунобиологических препаратов.

В случае развития нозокомиальных ИНДП на фоне COVID-19 в ОРИТ при назначении эмпирической АБТ следует учитывать преобладание в структуре возбудителей энтеробактерий и *A. baumannii*, устойчивых к карбапенемам, а также возможность развития инвазивного аспергиллеза.

Литература

1. COVID-19 Map. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. Available at: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Accessed August 27, 2022.
2. Langford B. J., So M., Raybardhan S., Leung V., Westwood D., MacFadden D., 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(12):1622-1629. DOI: 10.1016/J.CMI.2020.07.016
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(2):266-275. DOI: 10.1016/J.JINF.2020.05.046
4. Grasselli G., Scaravilli V., Mangioni D., Scudeller L., Alagna L., Bartoletti M., et al. Hospital-acquired infections in critically ill patients with COVID-19. *Chest.* 2021;160(2):454. DOI: 10.1016/J.CHEST.2021.04.002
5. Ramos R., de la Villa S., García-Ramos S., Padilla B., García-Olivares P., Piñero P., et al. COVID-19 associated infections in the ICU setting: a retrospective analysis in a tertiary-care hospital. *Enferm Infect Microbiol Clin.* 2021. DOI: 10.1016/J.EIMC.2021.10.014
6. Ong C.C.H., Farhanah S., Linn K.Z., Tang Y.W., Poon C.Y., Lim A.Y., et al. Nosocomial infections among COVID-19 patients: an analysis of intensive care unit surveillance data. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2021;10(1):119. DOI: 10.1186/S13756-021-00988-7
7. Somers E.C., Eschenauer G.A., Troost J.P., Golob J.L., Gandhi T.N., Wang L., et al. Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19. *Clin Infect Dis.* 2021;73(2):E445-E454. DOI: 10.1093/CID/CIAA954
8. Romashov O.M., Ni O.G., Bykov A.O., Kruglov A.N., Protsenko D.N., Tyurin I.N. Assessment of resistance of microorganisms in a multidisciplinary hospital and modernization of antimicrobial therapy regimens in the context of the COVID-19 pandemic. *Klinicheskaa mikrobiologia i antimikrobnaya himioterapiya.* 2021;23(3):

- 293-303. Russian. (Ромашов О.М., Ни О.Г., Быков А.О., Круглов А.Н., Проценко Д.Н., Тюрин И.Н. Оценка резистентности микроорганизмов многопрофильного стационара и модернизация схем антимикробной терапии в условиях пандемии COVID-19-инфекции. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2021;23(3):293-303.) DOI: 10.36488/СМАС.2021.3.293-303
9. Garcia L.S., Isenberg H.D. Clinical Microbiology Procedures Handbook, 3rd Edition. Published online January 1, 2010. DOI: 10.1128/9781555817435
 10. IACMAC guidelines "Susceptibility testing of microorganisms to antimicrobial agents". Version 2021-01. Available at: www.antibiotic.ru/minzdrav/category/clinical-recommendations/. Accessed September 23, 2022. Russian. (Рекомендации МАКМАХ «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам». Версия 2021-01. Доступно по адресу: www.antibiotic.ru/minzdrav/category/clinical-recommendations/. Ссылка активна на 23 сентября 2022.)
 11. Musuza J.S., Watson L., Parmasad V., Putman-Buehler N., Christensen L., Safdar N. Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(5):e0251170. DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0251170
 12. Peng J., Wang Q., Mei H., Zheng H., Liang G., She X., et al. Fungal co-infection in COVID-19 patients: evidence from a systematic review and meta-analysis. *Aging (Albany NY)*. 2021;13(6):7745-7757. DOI: 10.18632/AGING.202742
 13. He S., Liu W., Jiang M., Huang P., Xiang Z., Deng D., et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with clinically diagnosed bacterial co-infection: a multi-center study. *PLoS One*. 2021;16(4):e0249668. DOI: 10.1371/JOURNAL.PONE.0249668
 14. Buehler P.K., Zinkernagel A.S., Hofmaenner D.A., Wendel Garcia P.D., Acevedo C.T., Gómez-Mejía A., et al. Bacterial pulmonary superinfections are associated with longer duration of ventilation in critically ill COVID-19 patients. *Cell Rep Med*. 2021;2(4):100229. DOI: 10.1016/J.XCRM.2021.100229
 15. Ronchetti S., Ricci E., Migliorati G., Gentili M., Riccardi C. How glucocorticoids affect the neutrophil life. *Int J Mol Sci*. 2018;19(12):4090. DOI: 10.3390/IJMS19124090
 16. Kooistra E.J., van Berkel M., van Kempen N.F., van Latum C.R.M., Bruse N., Frenzel T., et al. Dexamethasone and tocilizumab treatment considerably reduces the value of C-reactive protein and procalcitonin to detect secondary bacterial infections in COVID-19 patients. *Crit Care*. 2021;25(1):281. DOI: 10.1186/s13054-021-03717-z
 17. Tong-Minh K., van der Does Y., Engelen S., de Jong E., Ramakers C., Gommers D., et al. High procalcitonin levels associated with increased intensive care unit admission and mortality in patients with a COVID-19 infection in the emergency department. *BMC Infect Dis*. 2022;22(1):165. DOI: 10.1186/s12879-022-07144-5
 18. Dolci A., Robbiano C., Aloisio E., Chibireva M., Serafini L., Falvella F.S., et al. Searching for a role of procalcitonin determination in COVID-19: a study on a selected cohort of hospitalized patients. *Clin Chem Lab Med*. 2020;59(2):433-440. DOI: 10.1515/CCLM-2020-1361
 19. Risa E., Roach D., Budak J.Z., Hebert C., Chan J.D., Mani N.S., et al. Characterization of secondary bacterial infections and antibiotic use in mechanically ventilated patients with COVID-19 induced acute respiratory distress syndrome. *J Intensive Care Med*. 2021;36(10):1167-1175. DOI: 10.1177/08850666211021745
 20. Søvik S., Barratt-Due A., Kåsine T., Olasveengen T., Strand M.W., Tveita A.A., et al. Corticosteroids and superinfections in COVID-19 patients on invasive mechanical ventilation. *J Infect*. 2022;85(1):57-63. DOI: 10.1016/j.jinf.2022.05.015
 21. Blonz G., Kouatchet A., Chudeau N., Pontis E., Lorber J., Lemeur A., et al. Epidemiology and microbiology of ventilator-associated pneumonia in COVID-19 patients: a multicenter retrospective study in 188 patients in an un-inundated French region. *Crit Care*. 2021;25(1):72. DOI: 10.1186/S13054-021-03493-W
 22. Pasero D., Cossu A.P., Terragni P. Multi-drug resistance bacterial infections in critically ill patients admitted with COVID-19. *Microorganisms*. 2021;9(8):1773. DOI: 10.3390/MICROORGANISMS9081773
 23. Maes M., Higginson E., Pereira-Dias J., Curran M.D., Parmar S., Khokhar F., et al. Ventilator-associated pneumonia in critically ill patients with COVID-19. *Crit Care*. 2021;25(1):25. DOI: 10.1186/S13054-021-03460-5
 24. Karnoukh K.I., Drozdov V.N., Savintseva D.D., Lazareva N.B. Etiology and antibiotic resistance of pathogens of secondary bacterial infections in patients hospitalized with COVID-19 in a Moscow hospital. *Klinicheskaa mikrobiologia i antimikrobnaa himioterapia*. 2021;23(Suppl. 1):18-19. Russian. (Карноух К.И., Дроздов В.Н., Савинцева Д.Д., Лазарева Н.Б. Этиология и антибиотикорезистентность возбудителей вторичных бактериальных инфекций у пациентов, госпитализированных с COVID-19 в стационар Москвы. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2021;23(Приложение 1):18-19.)
 25. Chong W.H., Neu K.P. Incidence, diagnosis and outcomes of COVID-19-associated pulmonary aspergillosis (CAPA): a systematic review. *J Hosp Infect*. 2021;113:115-129. DOI: 10.1016/J.JHIN.2021.04.012
 26. Gangneux J.P., Dannaoui E., Fekkar A., Luyt C.E., Botterel F., De Prost N., et al. Fungal infections in mechanically ventilated patients with COVID-19 during the first wave: the French multicentre MYCOVID study. *Lancet Respir Med*. 2022;10(2):180-190. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00442-2
 27. Ritter L.A., Britton N., Heil E.L., Teeter W.A., Murthi S.B., Chow J.H., et al. The impact of corticosteroids on secondary infection and mortality in critically ill COVID-19 patients. *J Intensive Care Med*. 2021;36(10):1201-1208. DOI: 10.1177/08850666211032175

28. Koritala T., Pattan V., Tirupathi R., Rabaan A.A., AlMutair A., Alhumaid S., et al. Infection risk with the use of interleukin inhibitors in hospitalized patients with COVID-19: a narrative review. *Le Infez Med.* 2021;29(4):495-503. DOI: 10.53854/LIIM-2904-1
29. Interim guidelines "Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19)" Version 16 (18.08.2022). Available at: <https://edu.rosminzdrav.ru/anonsy/anonsy/news/vremennye-metodicheskie-rekomendacii-profilaktika-d/>. Accessed September 9, 2022. Russian. (Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Версия 16 (18.08.2022). Доступно по адресу: <https://edu.rosminzdrav.ru/anonsy/anonsy/news/vremennye-metodicheskie-rekomendacii-profilaktika-d/>. Ссылка активна на 9 сентября 2022.)
30. IDSA Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Available at: www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/. Accessed September 9, 2022.
31. NICE. COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19. Guidance. Available at: www.nice.org.uk/guidance/ng191. Accessed September 9, 2022.
32. Khan S., Hasan S.S., Bond S.E., Conway B.R., Al-dayeb M.A. Antimicrobial consumption in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2022;20(5):749-772. DOI: 10.1080/14787210.2022.2011719
33. Langford B.J., So M., Raybardhan S., Leung V., Soucy J.P.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
34. Avdeev S., Rachina S., Belkova Y., Kozlov R., Versporten A., Pauwels I., et al. Antimicrobial prescribing patterns in patients with COVID-19 in Russian multi-field hospitals in 2021: results of the Global-PPS project. *Trop Med Infect Dis.* 2022;7(5):75. DOI: 10.3390/TROPICALMED7050075
35. Kuzmenkov A.Yu., Trushin I.V., Avramenko A.A., Edelstein M.V., Dekhnich A.V., Kozlov R.S. AMRmap: an online platform for monitoring antibiotic resistance. *Klinicheskaa mikrobiologia i antimikrobnaa himioterapia.* 2017;19(2):84-90. Russian. (Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Авраменко А.А., Эйдельштейн М.В., Дехнич А.В., Козлов Р.С. AMRmap: Интернет-платформа мониторинга антибиотикорезистентности. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017;19(2):84-90.)