



Анисько Л.А.

Городская клиническая инфекционная больница, Минск, Беларусь

Проблема применения антибактериальных препаратов в эпоху инфекции COVID-19

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 07.02.2022

Принята: 07.03.2022

Контакты: luidok@mail.ru

Резюме

Введение. Инфекция COVID-19 не только внесла свои коррективы в общественную жизнь, но и оказала существенное влияние на систему здравоохранения. Стремительное распространение данной инфекции по земному шару вызвало взрывообразный подъем заболеваемости с развитием пневмонии. В связи с этим одними из первых препаратов в терапии стали антибактериальные. Широкое применение антибактериальных препаратов в первый год пандемии привело к росту резистентности микроорганизмов и увеличению числа случаев *C. difficile*-инфекции.

Цель. Оценить состояние резистентности клинически значимых микроорганизмов у пациентов с COVID-19 при их комплексном лечении в условиях инфекционного стационара.

Материалы и методы. В исследование включены клинически значимые изоляты микроорганизмов, выделенные из биологического материала пациентов инфекционного стационара, госпитализированных в УЗ «Городская клиническая инфекционная больница» в 2019–2021 гг. Изучено 159 изолятов микроорганизмов, выделенных из образцов крови, цереброспинальной жидкости, а также 198 изолятов *C. difficile*, выделенных от пациентов, находившихся на лечении в УЗ «Городская клиническая инфекционная больница».

Результаты. Изменилось соотношение высеваемых из стерильного материала микроорганизмов. В 2019 г. более половины всех выделенных микроорганизмов составлял *S. aureus*, в 2020 г. доминирующим стал *A. baumannii*, а в 2021 г. – *S. aureus* и *K. pneumoniae*. Отмечен рост антибиотикорезистентности *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*. Изменилась резистентность *A. baumannii*. Увеличилось число случаев *C. difficile*-инфекции.

Заключение. Широкое применение антибактериальных препаратов отразилось и на чувствительности микроорганизмов, высеваемых от пациентов инфекционного стационара г. Минска. Так, увеличилась антибиотикорезистентность как грамотрицательной флоры, так и грампозитивной; возросло количество случаев *C. difficile*-инфекции.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, COVID-19-инфекция, инфекция *C. difficile*, пандемия, коронавирусная инфекция



Anisko L.

City Clinical Hospital of Infectious Diseases, Minsk, Belarus

The Problem of the Antibacterial Drugs Using in the COVID-19 Infection's Era

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 07.02.2022

Accepted: 07.03.2022

Contacts: luidok@mail.ru

Abstract

Introduction. The COVID-19 infection has made its own adjustments not only to public life, but also had a significant impact on the healthcare system. The rapid spread of this infection around the globe caused an explosive rise in the incidence with the development of pneumonia. In this connection, one of the first drugs in therapy was antibacterial. The widespread use of antibacterial drugs in the first year of the pandemic led to an increase in the resistance of microorganisms and an increase in the number of cases of *C. difficile* infection.

Purpose. To assess the state of resistance of clinically significant microorganisms in patients with COVID-19.

Materials and methods. The study included clinically significant isolates of microorganisms isolated from the biological material of infectious patients. Who were hospitalized at the City Clinical Infectious Diseases Hospital in 2019–2021. We studied 159 isolates of microorganisms isolated from blood samples, CSF, and 198 *C. difficile* isolates isolated from patients treated at the City Clinical Infectious Diseases Hospital.

Results. The ratio of microorganisms from sterile material has changed. In 2019, more than half of all isolated microorganisms were *S. aureus*, in 2020 *A. baumannii* became dominant, and in 2021 – *S. aureus* and *K. pneumoniae*. An increase in antibiotic resistance of *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* was noted. The resistance of *A. baumannii* has changed. The number of cases of *C. difficile* infection has increased.

Conclusion. The widespread use of antibacterial drugs also affected the sensitivity of microorganisms inoculated from patients of the infectious disease hospital in Minsk. Thus, the antibiotic resistance of both the gram negative flora and the gram positive flora increased; increased number of cases of *C. difficile* infection.

Keywords: antimicrobial resistance, COVID-19 infection, *C. difficile* infection, pandemic, coronavirus infection

■ ВВЕДЕНИЕ

Современную тактику ведения пациентов с инфекционными заболеваниями невозможно представить без широкого использования для их лечения антибактериальных препаратов. К сожалению, возникшая в связи с их применением проблема антибиотикорезистентности вызывает серьезные опасения медицинского сообщества

на протяжении уже нескольких десятков лет. Еще родоначальник антибактериальной эры Александр Флеминг после открытия и выделения пенициллина в 1928 г. заметил, что бактерии в ряде случаев способны приобретать устойчивость к антибактериальным препаратам. В связи с этим он уже тогда предупреждал о недопустимости бесконтрольного их использования (в то время – пенициллина).

Пандемия COVID-19 в силу характерных особенностей заболевания оказала разрушительное воздействие как на общество в целом, так и на систему здравоохранения. С быстрым распространением новой коронавирусной инфекции, сопровождающейся развитием пневмонии, применение антибактериальных препаратов значительно возросло. Несмотря на то что COVID-19 имеет вирусное происхождение, в практике лечения пациентов с ковидной инфекцией стали чрезмерно широко и в достаточно большом объеме применять антибиотики, что было обусловлено прежде всего подозрением на присоединение вторичной бактериальной флоры и традиционным применением привычных схем терапии внебольничных пневмоний. Сказывалось и недостаточное число опубликованных данных по этой проблеме. Согласно результатам одного из крупных исследований, базирующихся на проведенном метаанализе [1], распространенность бактериальной коинфекции при COVID-19 оказалась относительно низкой, охватившей от 3,5 до 14,3% пациентов, при этом 62,4% пациентов с коронавирусной инфекцией превентивно получали антибактериальные препараты. Наиболее часто назначались фторхинолоны (n=612; 20,0%), макролиды (n=579; 18,9%), ингибиторы β -лактамов/ β -лактамаз (n=459; 15,0%) и цефалоспорины (n=459; 15,0%).

Наряду с появлением многочисленных публикаций, свидетельствующих о росте антибиотикорезистентности, существенной проблемой здравоохранения многих стран стал констатированный рост клостридиальной инфекции у пациентов с инфекцией COVID-19, что, очевидно, связано с широким применением антибактериальных препаратов, таких как цефалоспорины, фторхинолоны и азитромицин, которые традиционно являются факторами риска *C. difficile*-инфекции и псевдомембранозного колита. Данные кишечные проблемы, как правило, возникают у пациентов под воздействием ряда факторов (системная антибактериальная терапия, цитостатическая, лучевая терапия), в результате которых нарушается состав и разнообразие кишечной микрофлоры, происходит колонизация *C. difficile*, который начинает продуцировать токсины. В результате у пациента возникает диарея, а клинические проявления отличаются значительной вариабельностью – от легкой самостоятельно разрешающейся диареи до тяжелых, опасных для жизни состояний (токсический мегаколон, септический шок) [2, 3].

Из этого следует, что только строго обоснованный, грамотный подход к использованию антибактериальных препаратов с учетом показателей тестов-предикторов присоединения и развития бактериальной инфекции позволит предотвратить стремительный рост антибиотикорезистентности, и в частности сократить число случаев антибиотик-ассоциированных диарей.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить состояние резистентности клинически значимых микроорганизмов у пациентов с COVID-19 при их комплексном лечении в условиях инфекционного стационара.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены клинически значимые изоляты микроорганизмов, выделенные из биологического материала пациентов инфекционного стационара, госпитализированных в УЗ «Городская клиническая инфекционная больница» в 2019–2021 гг. Изучено 159 изолятов микроорганизмов, выделенных из образцов крови, цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), а также 198 изолятов *C. difficile*, выделенных от пациентов, находившихся на лечении в УЗ «Городская клиническая инфекционная больница». Исследование на стерильность крови и ЦСЖ проводили с помощью автоматического анализатора гемокультур Bact/ALERT фирмы BioMerieux (Франция). Для посева биоматериала использовали флаконы Bact/ALERT FN, Bact/ALERT FA, Bact/ALERT PF с активированным углем, предназначенные для качественного определения наличия аэробных и факультативно анаэробных микроорганизмов (бактерий и грибов) в крови и других в норме стерильных биологических жидкостях.

Микробиологический посев крови и ЦСЖ проводили у постели пациента во флаконы Bact/ALERT FN, Bact/ALERT FA, Bact/ALERT PF с активированным углем с соблюдением всех правил асептики. Забор материала осуществляли при повышении температуры тела и до начала специфического антибактериального лечения или через 12–24 часа после последнего введения препарата.

Посев, культивирование и выделение чистой культуры возбудителей проводили общепринятыми методами согласно инструкции по применению № 075-0210 «Микробиологические методы исследования биологического материала», утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь 19.03.2010.

Идентификация видовой принадлежности выделенных микроорганизмов выполнялась на микробиологическом анализаторе Vitek 2 Compact (BioMerieux, Франция) с помощью идентификационных карт GN (идентификация ферментирующих и неферментирующих грамотрицательных бактерий), GP (идентификация грамположительных бактерий), YST (идентификация грибов). Определение чувствительности к антибиотикам проводили на микробиологическом анализаторе Vitek 2 Compact (BioMerieux, Франция) с помощью карт AST-GN, AST-GP. Интерпретацию результатов проводили в соответствии с рекомендациями и критериями EUCAST.

Приготовление суспензии до оптической плотности 0,5 по МакФарланду, соответствующей $1,5 \times 10^8$ микробных клеток / мл, осуществляли при помощи автоматического дозатора и диспенсера жидкости. Стандартизацию инокулюма выполняли, используя калиброванный автоматический денситометр Vitek 2 DensiCHEK.

Определение токсинов *C. difficile* проводили с использованием экспресс-тестов «Мульти Тест 007 Clostridium difficile токсин А – В в кале» производства ООО «Мульти-лаб» (Республика Беларусь) методом иммунохроматографического анализа.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Всего за 2019–2021 гг. было выделено 159 культур патогенных микроорганизмов из стерильных сред (кровь, спинномозговая жидкость). Анализ микробного пейзажа за период наблюдения показал, что лидер среди выделяемых микроорганизмов за три года менялся. Так, в 2019 г. более половины всех выделенных микроорганизмов составлял *S. aureus*, в 2020 г. доминирующим стал *A. baumannii*, а в 2021 г. – *S. aureus* и *K. pneumoniae*. Следует отметить рост *P. aeruginosa* и *A. baumannii* среди выделенных культур микроорганизмов, который составил 175% и 183% соответственно (рис. 1).

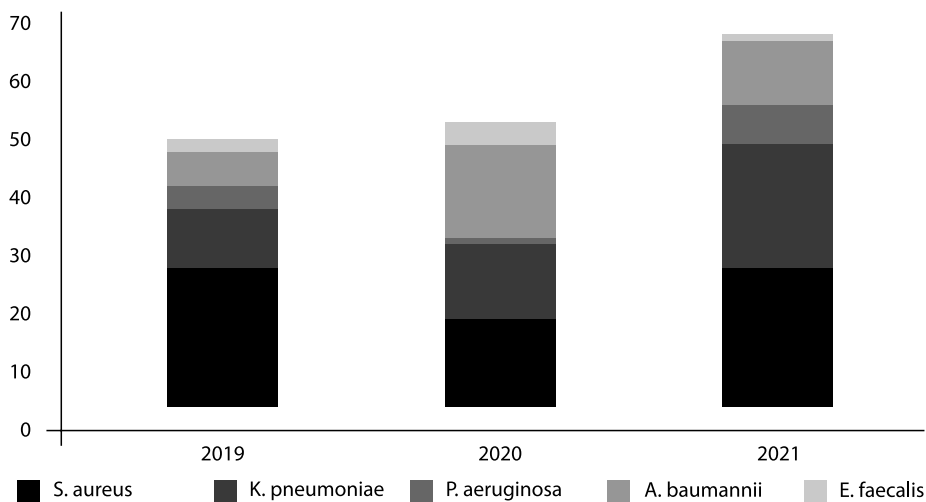


Рис. 1. Соотношение микроорганизмов, выделенных из стерильных сред пациентов, проходивших лечение в инфекционном стационаре г. Минска в 2019–2021 гг.
Fig. 1. The ratio of microorganisms isolated from sterile environments of patients treated in the infectious disease hospital in Minsk in 2019–2021

При анализе антибиотикограмм выделяемых микроорганизмов обращает на себя внимание рост резистентности грам(–) флоры. Так, резистентность *K. pneumoniae* увеличилась к β -лактамам, аминогликозидам, цефалоспорином, фторхинолонам. В 2021 г. из крови было выделено два полирезистентных штамма *K. pneumoniae*, которые имели резистентность и к колистину (рис. 2).

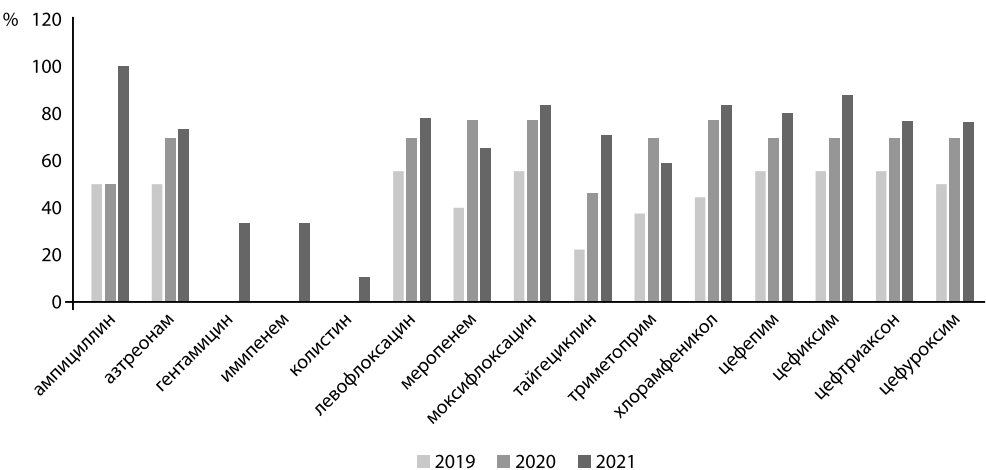


Рис. 2. Динамика изменения резистентности к антибактериальным препаратам *K. pneumoniae*
Fig. 2. Dynamics of changes in resistance to antibacterial drugs *K. pneumoniae*



Аналогичную картину можно наблюдать и по выделенным штаммам синегнойной палочки, где также отмечен рост резистентности к карбапенемам, цефалоспоринам и антибиотикам с β -лактамазной активностью.

Выделенные штаммы *A. baumannii* за три анализируемых года свою резистентность также изменили, но немного в другом направлении. Резистентность выросла к антибиотикам тетрациклинового ряда, в то время как к карбапенемам, фторхинолонам и аминогликозидам чувствительность данного микроорганизма даже улучшилась (рис. 4). Данное изменение чувствительности к антимикробным препаратам

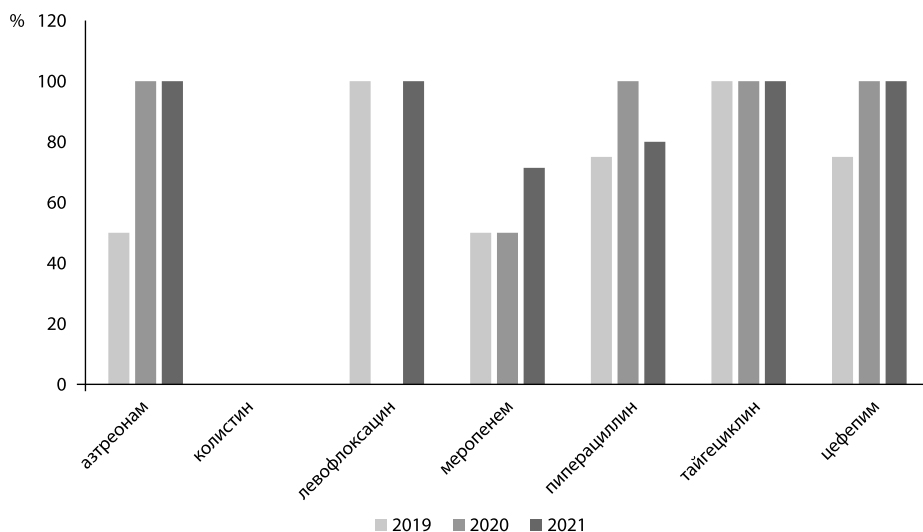


Рис. 3. Динамика изменения резистентности к антибактериальным препаратам *P. aeruginosa*
Fig. 3. Dynamics of changes in resistance to antibacterial drugs *P. aeruginosa*

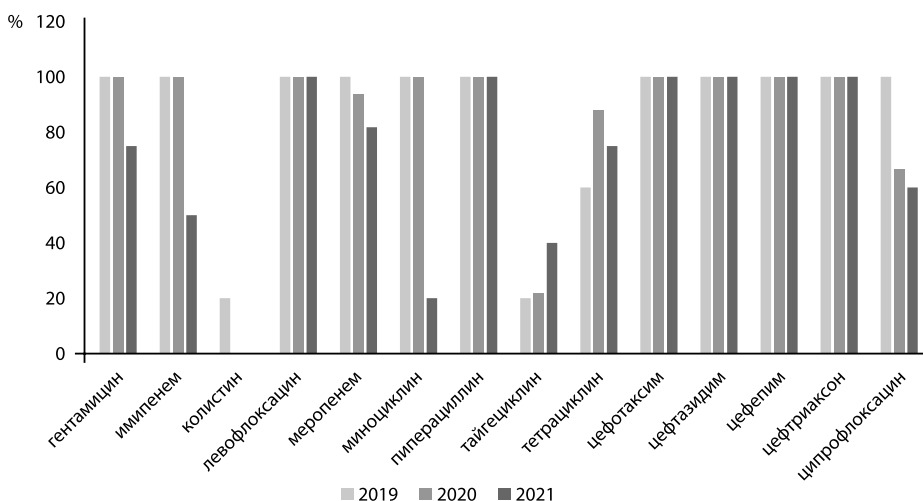


Рис. 4. Динамика изменения резистентности к антибактериальным препаратам *A. baumannii*
Fig. 4. Dynamics of changes in resistance to antibacterial drugs *A. baumannii*

несколько отличается от опубликованных данных ряда авторов [4]. Этот факт можно объяснить появлением штаммов *A. baumannii*, занесенных в инфекционную больницу из других стационаров г. Минска в силу большого числа переводов пациентов с инфекцией COVID-19 как в 2020, так и в 2021 г. Следует отметить, что до 2020 г. высеваемость *A. baumannii* была крайне низкой, из внутрибольничной флоры преобладала *K. pneumoniae*, но с началом пандемии COVID-19 в посевах выросло количество культур *A. baumannii*, что отражено на рис. 1.

За период 2019–2021 гг. отмечены изменения в резистентности золотистого стафилококка. Как видно на рис. 5, в 2021 г. появились метициллинрезистентные штаммы *S. aureus*, штаммы, резистентные к линезолиду, выросла резистентность к макролидам, аминогликозидам и линкозамидам.

Широкое и длительное применение антибактериальных препаратов не только сказывается на росте антибиотикорезистентности, но также оказывает неблагоприятное действие на нормальную флору организма, тем самым зачастую провоцируя развитие антибиотик-ассоциированных диарей и неспецифического язвенного колита. Так, в работах крупного Варшавского госпиталя в период пандемии COVID-19 рост *C. difficile*-инфекции был отмечен почти в 5 раз по сравнению с «доковидным» периодом [3]. При исследовании образцов фекалий пациентов с кишечными проявлениями на анаэробную флору был отмечен рост как количества данных исследований, так и доли высеваемости *C. difficile* (см. таблицу).

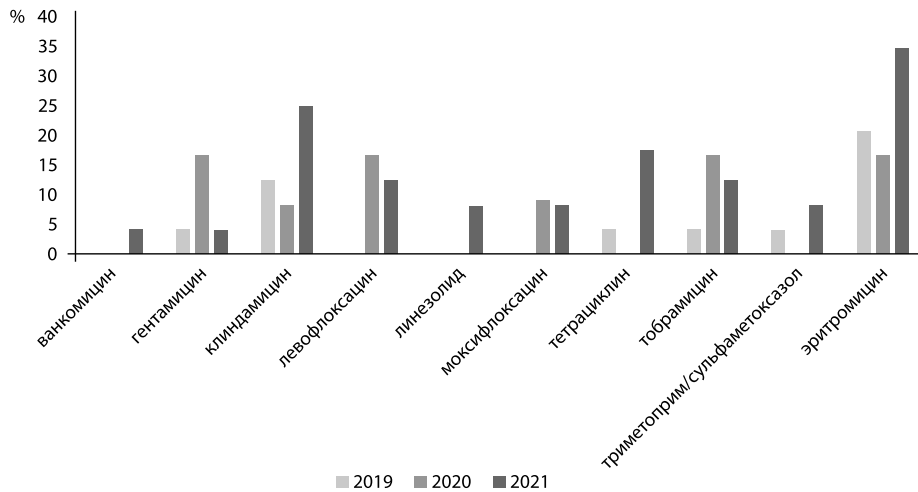


Рис. 5. Динамика изменения резистентности к антибактериальным препаратам *S. aureus*
Fig. 5. Dynamics of changes in resistance to antibacterial drugs *S. aureus*

Доля высеваемости *C. difficile* в фекалиях пациентов с кишечными проявлениями
Proportion of *C. difficile* inoculation in the feces of patients with intestinal manifestations

	2019 год	2020 год	2021 год
<i>C. difficile</i>	36 (32,4%)	56 (39,4%)	106 (41%)
Всего исследований на анаэробную флору / Total studies on anaerobic flora	111	142	258



Таким образом, число пациентов с положительной культурой *C. difficile* – основным «виновником» развития антибиотик-ассоциированной диареи [3] – с 2019 г. возросло более чем в 3 раза. Также пациентам проводилось исследование методом ИХА на наличие в фекалиях токсинов *C. difficile*. Их выявляемость с 2019 г. также возросла и составила 66 в 2021 г. против 40 в 2019 г.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За двухлетний период существования инфекции COVID-19 подходы к терапии новой коронавирусной инфекции неоднократно претерпевали изменения. Начало развития пандемии характеризовалось довольно интенсивным применением антибактериальных препаратов в качестве составляющих компонентов в схемах лечения, однако ожидаемого терапевтического эффекта это не дало. Вместе с тем широкое применение антибактериальных препаратов отразилось и на чувствительности микроорганизмов, высеваемых от пациентов инфекционного стационара г. Минска. Так, увеличилась антибиотикорезистентность как грамотрицательной флоры, так и грампозитивной; возросло количество случаев *C. difficile*-инфекции. Несмотря на то что при лечении инфекционной патологии основными препаратами являются антимикробные средства, необходимо прилагать усилия по сокращению их избыточного применения. В ряде случаев использование профилактических мер (где возможно – вакцинации) по распространению инфекций и проведению противоэпидемических мероприятий позволит значительно снизить необходимость применения антибиотиков в дальнейшем.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Langford B.J., So M., Raybardhan S., Leung V., R. Soucy J.-P., Westwood D., Daneman N., MacFadden D.R. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021;520–531.
2. Brown K.A., Khanafer N., Daneman N., Fisman D.N. Meta-Analysis of Antibiotics and the Risk of Community-Associated Clostridium difficile Infection. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2013;57:2326–2332.
3. Nibbering B., Gerding D.N., Kuijper E.J., Zwitterink R.D., Smits W.K. Host Immune Responses to Clostridioides difficile: Toxins and Beyond. *Frontiers in Microbiology*. 2021;12:1–18.
4. Kozlov R.S., Azizov I.S., Dekhnich A.V., Ivanchik N.V., Kuzmenkov A.Yu., Martinovich A.A., Mikotina A.V., Sukhorukova M.V., Trushin I.V., Edelstein M.V. In vitro activity of biapenem and other carbapenems against Russian clinical isolates of Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter spp., and Enterobacterales. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. 2021;23:280–292. (in Russian)
5. Synopalnikov A.I. COVID19 pandemic is a "pandemic" of antimicrobial therapy. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. 2021;23:5–15. (in Russian)