



Тонко О.В.

Белорусская медицинская академия последипломного образования,
Минск, Беларусь

Бактериальные возбудители оппортунистических инфекций у пациентов отделений интенсивной терапии и пандемия COVID-19

Конфликт интересов: не заявлен.

Благодарность: автор выражает огромную признательность и благодарность заведующей централизованной микробиологической лабораторией г. Минска Левшиной Н.Н. и ее сотрудникам.

Подана: 19.08.2022

Принята: 14.11.2022

Контакты: oxana_tonko@tut.by

Резюме

Введение. Заболевание COVID-19 часто протекает тяжело и является причиной летальных исходов. Известно, что основным путем передачи коронавируса 2-го тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2) является воздушно-капельный. Исследования показали, что до 25% людей из групп риска с тяжелыми вирусными респираторными заболеваниями приобретают вторичные бактериальные инфекции. Сообщалось, что у этих людей были суперинфекции и коинфекции с SARS-CoV-2. У пациентов на фоне COVID-19 выявлялись многочисленные возбудители оппортунистических инфекций, включая основных бактериальных возбудителей, ответственных за инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи. Распространенность, частота и характеристики бактериальных агентов, выделяемых у пациентов во время пандемии COVID-19, недостаточно изучены и рассматриваются как значительный пробел в знаниях. Поэтому представлялось целесообразным провести сравнительный анализ изменений структуры бактериальных этиологических агентов у госпитализированных в отделения реанимации и интенсивной терапии пациентов до и во время пандемии COVID-19.

Цель. Изучить структуру выделяемых от госпитализированных пациентов оппортунистических бактериальных агентов и оценить особенности влияния пандемии COVID-19 на изменения частоты и характеристики основных возбудителей оппортунистических инфекций.

Материалы и методы. Бактерии выделены и идентифицированы классическим бактериологическим методом с применением пестрых биохимических рядов, тест-систем для идентификации, а также с использованием автоматического гемокультиватора, микробиологического анализатора и масс-спектрометра. В анализ включены данные из базы WHONET централизованной микробиологической лаборатории г. Минска по результатам исследования проб крови и респираторных образцов от взрослых госпитализированных в отделения реанимации и интенсивной терапии пациентов. Сравнительный анализ структуры этиологических агентов проведен поквартирно за 2 равнозначных временных периода. Любые бактерии, обнаруженные



из источников, не относящихся к дыхательным путям или кровотоку, были исключены. Данные из отделений реанимации и интенсивной терапии были проанализированы отдельно от данных других отделений.

Результаты. Изучены результаты респираторных проб и проб крови 52 530 пациентов. Проведен сравнительный анализ структуры микроорганизмов, выделенных из 33 539 образцов (63,8%, $CI_{95\%}$ 63,6–64,0). Изоляты, отнесенные к оппортунистическим бактериальным патогенам, выделены из проб 20 053 пациентов (59,8%, $CI_{95\%}$ 59,5–61,1). Установлено, что во время пандемии COVID-19 в 2,6 раза возросло количество пациентов, у которых исследованы пробы крови, и в 1,8 раза – с исследованием респираторных образцов. Наиболее часто выделяемым как из крови (до пандемии – 20,2% ($CI_{95\%}$ 19,0–21,4), во время пандемии – 19,9% ($CI_{95\%}$ 19,3–20,5)), так и из респираторных образцов (до пандемии – 39,0% ($CI_{95\%}$ 38,0–40,0) и 40,6% ($CI_{95\%}$ 39,9–41,3) во время пандемии) изолятом являлась *K. pneumoniae*. При этом структура бактериальных агентов изменилась за счет увеличения частоты неферментирующих грамотрицательных бактерий. Так, в 1,8 раза увеличилась частота *A. baumannii*, выделенных из крови, и в 1,3 раза – из респираторных образцов. Для *K. pneumoniae* установлено нарастание частоты устойчивости в отношении пенициллинов, цефалоспоринов 3-го и 4-го поколений, карбапенемов, фторхинолонов, колистина, тетрациклина, тигециклина; для *A. baumannii*, выделенных из крови, – к гентамицину, тобрамицину, колистину, а из респираторных образцов – к имипенему, меропенему, тетрациклину во время пандемии.

Заключение. Установлено нарастание частоты выделения грамотрицательных патогенов. Косвенно подтверждено, что коинфицирование и/или суперинфицирование *K. pneumoniae* и *A. baumannii* и другими оппортунистическими бактериями, которые характеризуются множественной устойчивостью к антибактериальным препаратам, может увеличивать риски тяжелого течения основного заболевания и летальных исходов. Для профилактики вторичных бактериальных инфекций у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии, в том числе с диагнозом COVID-19, требуется совершенствование профилактических программ, практик инфекционного контроля и систем управления антибиотикотерапией.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, респираторные образцы и кровь, оппортунистические бактериальные инфекции, коинфекции, госпитализированные пациенты, отделения реанимации и интенсивной терапии

Tonko O.

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

Bacterial Opportunist Pathogens in ICU Patients and COVID-19 Pandemic

Conflict of interest: nothing to declare.

Acknowledgements: the author expresses his deepest gratitude to the head of the centralized microbiological laboratory of the city of Minsk N. Levshina and to the staff of the laboratory.

Submitted: 19.08.2022

Accepted: 14.11.2022

Contacts: oxana_tonko@tut.by

Abstract

Introduction. The COVID-19 infection caused by SARS-CoV-2 is often severe and can lead to fatal outcomes. It is known that the main route of transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) is airborne. Studies revealed that up to 25% of subjects from at-risk groups who have been affected by severe viral respiratory infections acquired secondary bacterial infections. These individuals have been reported to have superinfections and co-infections with SARS-CoV-2. Numerous opportunistic infections have been identified in patients with COVID-19, including the major bacterial pathogens responsible for healthcare-associated infections. The prevalence, frequency, and characteristics of bacterial agents isolated in patients during the COVID-19 pandemic are poorly understood and are considered to be a significant gap in knowledge. Therefore, it seemed appropriate to perform a comparative analysis of changes in the structure of bacterial etiological agents in patients hospitalized in intensive care units before and during the COVID-19 pandemic.

Purpose. To review research and to study the structure of opportunistic bacterial agents isolated in hospitalized patients and to evaluate the impact of the COVID-19 pandemic impact on changes in incidence and characteristics of the main opportunistic infectious agents compared to the same period before the pandemic.

Materials and methods. Bacteria were isolated and identified by conventional bacteriological methods using a variety of biochemical series, test systems for identification, as well as with the use of an automatic hemocultivator, a microbiological analyzer, and a mass spectrometer. The analysis includes data from the WHONET database of the centralized microbiological laboratory of the city of Minsk regarding the test results of blood and respiratory samples from adult patients hospitalized in intensive care units. A comparative analysis of the structure of etiological agents was carried out quarterly for two equal time periods. It's important to note that any bacteria detected from sources other than the respiratory tract or bloodstream was excluded from this data. In addition, all the data received from the intensive care units (ICUs) were analyzed apart from data obtained in other units.

Results. The results of respiratory and blood samples of 52,530 patients have been analyzed. A comparative analysis of the structure of microorganisms isolated from 33,539 samples (63.8%, CI_{95%} 63.6–64.0) was performed. In addition, isolates classified as of opportunistic bacterial pathogens were identified in samples of 20,053 patients (59.8%,



CI_{95%} 59.5–61.1). It was found that during the COVID-19 pandemic there was a 2.6-fold increase in the number of patients with blood samples tested and a 1.8-fold increase in the number of patients with respiratory specimens tested. The most frequent isolate from both blood samples (pre-pandemic 20.2% (CI_{95%} 19.0–21.4) and 19.9% (CI_{95%} 19.3–20.5) during the pandemic) and respiratory specimens (pre-pandemic 39.0% (CI_{95%} 38.0–40.0) and 40.6% (CI_{95%} 39.9–41.3) during the pandemic) was *K. pneumoniae*. At the same time, the structure of bacterial agents was modified due to increasing prevalence of non-fermenting gram-negative bacteria. Thus, the frequency of *A. baumannii* isolated from blood samples increased by 1.8 times, and those isolated from respiratory specimens by 1.3 times. For *K. pneumoniae* an increase in resistance frequency against penicillins, 3rd- and 4th-generation cephalosporins, carbapenems, fluoroquinolones, colistin, tetracycline, and tigecycline was established; for *A. baumannii* isolated from blood samples an increase in resistance frequency against gentamicin, tobramycin, and colistin was revealed, and for those from respiratory specimens an increase in resistance frequency against imipenem, meropenem, and tetracycline was revealed during the pandemic.

Conclusion. An increase in frequency of isolation of gram-negative pathogens was established. It was indirectly confirmed that co-infection and/or superinfection with *K. pneumoniae* and *A. baumannii* and other opportunistic bacteria characterized by multiple resistance to antibacterial drugs, could increase the risks of severe course of underlying disease and lead to lethal outcomes. Prevention of secondary bacterial infections in ICU patients, including those diagnosed with COVID-19, requires an improvement in prevention programs, infection control practices and antibiotic therapy management systems.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, respiratory and blood samples, opportunistic bacterial infections, co-infections, hospitalized patients, intensive care units

■ ВВЕДЕНИЕ

Пандемия COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, вспышка заболеваемости которым отмечена в Китае в декабре 2019 г., является глобальной проблемой не только в связи с ее прямым воздействием на здоровье людей, но и в связи с тем, что существует высокий риск присоединения бактериальных инфекций у таких пациентов. Известно, что бактериальные патогены обычно выявляются при острых вирусных инфекциях дыхательных путей, например при гриппе, и являются важной причиной заболеваемости и смертности, что требует быстрой их диагностики и адекватной антибиотикотерапии [1–3]. У пациентов с тяжелым течением гриппа в 20–30% случаев выявлялась бактериальная инфекция [3, 4], это коррелировало с большей тяжестью заболевания, большим использованием ресурсов здравоохранения и повышенным риском смерти [5].

Распространенность, частота и характеристики бактериальных патогенов у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, активно изучаются в различных странах и на различных континентах, и данные вопросы рассматриваются как важный элемент знаний не только для лечения пациентов с COVID-19, но и для понимания тех изменений, которые произошли с патогенами во время пандемии [6–8].

Следует отметить, что в 2021 г. ВОЗ выпустила руководство, запрещающее антибактериальную терапию или профилактику у пациентов с легкой и средней степенью течения COVID-19, за исключением случаев, когда имеются клинические признаки бактериальной инфекции [9]. Тем не менее ряд авторов анализируют чрезмерное использование антибиотиков во время пандемии COVID-19 [10, 11]. Более полные данные о распространенности бактериальных патогенов необходимы для поддержания надлежащего клинического ведения и политики управления противомикробными препаратами во время и после пандемии COVID-19 [12, 13].

В этом исследовании была использована информация из базы данных WHONET централизованной микробиологической лаборатории г. Минска для анализа и сравнения структуры бактериальных патогенов, выделенных из крови и респираторных образцов госпитализированных взрослых пациентов с различными диагнозами, в том числе с диагнозом «пневмония» и с положительным результатом тестирования на SARS-CoV-2, в период до начала возникновения случаев COVID-19 в Республике Беларусь и в период пандемии COVID-19.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить особенности влияния пандемии COVID-19 в г. Минске на структуру выделяемых от госпитализированных пациентов оппортунистических бактериальных агентов и оценить изменения частоты их встречаемости в разбивке по кварталам за 2 равнозначных временных периода: с 1 апреля 2020 г. по 31 декабря 2021 г. и с 1 июля 2018 г. по 31 марта 2020 г. – аналогичный период до пандемии.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование охватывало период в три с половиной года – с июля 2018 г. по декабрь 2021 г. Данные результатов микробиологических исследований восьмью многопрофильных организаций здравоохранения стационарного типа г. Минска, в которых в основном и осуществлялось лечение пациентов с COVID-19 с начала пандемии, были включены в исследование. Для данных стационаров исследования проводились централизованно в микробиологической лаборатории Минского центра гигиены и эпидемиологии. В анализ включены данные по результатам исследования проб крови и респираторных образцов от взрослых (старше 18 лет) госпитализированных пациентов с различными диагнозами, в том числе COVID-19.

Проведен сравнительный анализ структуры микроорганизмов, выделенных из респираторных образцов (мокрота, бронхоальвеолярный лаваж, бронхиальный и трахеальный аспират и др.) классическим бактериологическим методом и крови с использованием автоматического гемокультиватора «BacT/ALERT 3D» (bioMérieux, Франция) и флаконов с активированным углем BacT/ALERT FA, FN, PF. Посев крови во флаконы и инкубацию проводили в соответствии с инструкциями производителей. Идентификация изолятов выполнена с применением пестрых биохимических рядов, тест-систем для идентификации, в том числе коммерческих тест-систем API 20E для энтеробактерий и API 20NE для грамотрицательных неферментирующих бактерий (bioMérieux, Франция), и/или с использованием автоматического микробиологического анализатора «VITEK 2 Compact», масс-спектрометра «VITEK VS» (bioMérieux, Франция).



Сравнительный анализ структуры этиологических агентов проведен поквартально за 2 равнозначных временных периода: до начала пандемии COVID-19 – с 1 июля 2018 г. по 31 марта 2020 г. и в период пандемии COVID-19 – с 1 апреля 2020 г. по 31 декабря 2021 г. Любые бактерии, обнаруженные из источников, не относящихся к дыхательным путям или кровотоку, были исключены.

Данные из отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) были проанализированы отдельно от терапевтических отделений, которые образовали из группы отделений терапевтического профиля. В исследование не включены также данные о бактериях, выделяемых от пациентов из хирургических отделений и отделений родовспоможения. В течение каждого периода оценки – квартала – определялось количество выделенных изолятов. Анализ был стратифицирован по микроорганизму, типу отделения (терапевтические, ОРИТ) и типу образца (кровь, респираторные пробы).

Статистический анализ

Ввод, статистическую обработку и анализ данных производили с помощью компьютерных программ Microsoft Excel (версия 7.0), Statistica 7.0. Вычисляли абсолютные и относительные значения, доверительные интервалы. Доверительные интервалы ($CI_{95\%}$) рассчитывались с использованием метода А. Wald, J. Wolfowitz, исправленного А. Agresti, B.A. Coull [14]. Оценка статистической значимости показателей и различий рассматриваемых выборок производилась при уровне значимости не ниже $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

За анализируемый период были исследованы клинические пробы из респираторного тракта и крови от 52 530 пациентов, при этом в 33 539 образцах были выделены и идентифицированы культуры микроорганизмов (63,8%, $CI_{95\%}$ 63,6–64,0). Изоляты, отнесенные к оппортунистическим бактериальным патогенам, выделены из проб 20 053 пациентов (59,8%, $CI_{95\%}$ 59,5–61,1).

Выделенные и идентифицированные культуры от 13 486 пациентов (40,2%, $CI_{95\%}$ 40,0–40,4), не вошедшие в анализ, составили микроорганизмы, являющиеся представителями нормальной микробиоты респираторного тракта (12,1%, $CI_{95\%}$ 11,8–12,4), грибы рода *Candida* (27,7%, $CI_{95\%}$ 27,3–28,1), различные роды и виды семейства *Streptococcaceae* (25,8%, $CI_{95\%}$ 25,4–26,2) и микроорганизмы из других семейств (34,3%, $CI_{95\%}$ 33,9–34,7). Сведения о группах микроорганизмов, выделенных из клинических проб респираторного тракта и крови за 3,5 года, представлены на рис. 1.

При анализе числа пациентов с микробиологическим исследованием клинических проб были выявлены достоверные различия в сравниваемых периодах ($p < 0,05$) (см. таблицу).

Установлено увеличение количества пациентов с исследованными пробами крови и дыхательных путей в ОРИТ во 2-м периоде (с 1 апреля 2020 г. по 31 декабря 2021 г.). Так, в 2,6 раза возросло количество пациентов, у которых были исследованы пробы крови, и в 1,8 раза увеличилось исследование респираторных образцов ($p < 0,05$). Также установлено увеличение в 1,2 раза количества пациентов

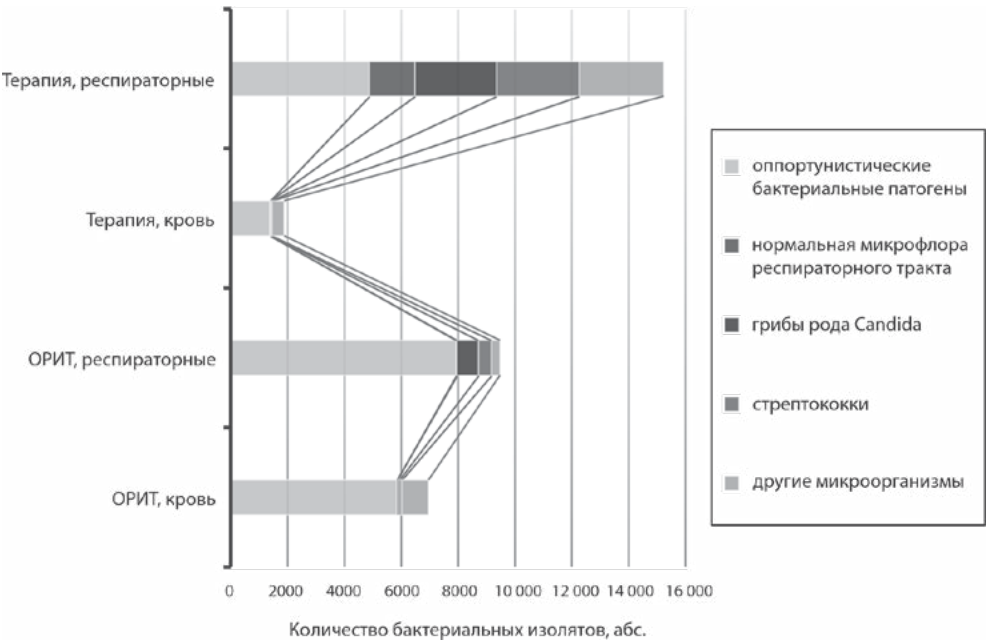


Рис. 1. Число выделенных и идентифицированных культур микроорганизмов из клинических проб дыхательных путей и крови (по оси x – абсолютное число проб с ростом первых изолятов вида)
Fig. 1. Number of isolated and identified microbial cultures from clinical respiratory and blood samples (x-axis – absolute number of samples with growth of first isolates of a specie)

Количество пациентов ОРИТ и отделений терапевтического профиля с микробиологическим исследованием образцов крови и дыхательных путей
Number of ICU patients and therapeutic departments with microbiological examination of blood and respiratory samples

Тип отделения и исследуемой пробы	Количество пациентов с исследованными пробами				
	До пандемии COVID-19		Во время пандемии COVID-19		Всего
	абс.	%	абс.	%	
ОРИТ, кровь	4461	27,9	11 551	72,1	16 012
ОРИТ, респираторные	3568	35,4	6511	64,6	10 079
Терапия, кровь	4316	45,6	5153	54,4	9469
Терапия, респираторные	11 273	66,4	5697	33,6	16 970
Всего	23 618	45,0	28 912	55,0	52 530

с исследованными пробами крови в отделениях терапевтического профиля, однако число пациентов с исследованными пробами их дыхательных путей уменьшилось в 2 раза ($p<0,05$).

Наблюдаемое в 1,8 раза увеличение количества значимых изолятов во 2-м периоде обусловлено ростом оппортунистических бактериальных патогенов, которые выделялись из крови в 4 раза чаще, из дыхательных путей у пациентов ОРИТ – в 2,3 раза чаще, а из крови у пациентов терапевтических отделений в период пандемии – в 1,5 раза чаще ($p<0,05$) (рис. 2).

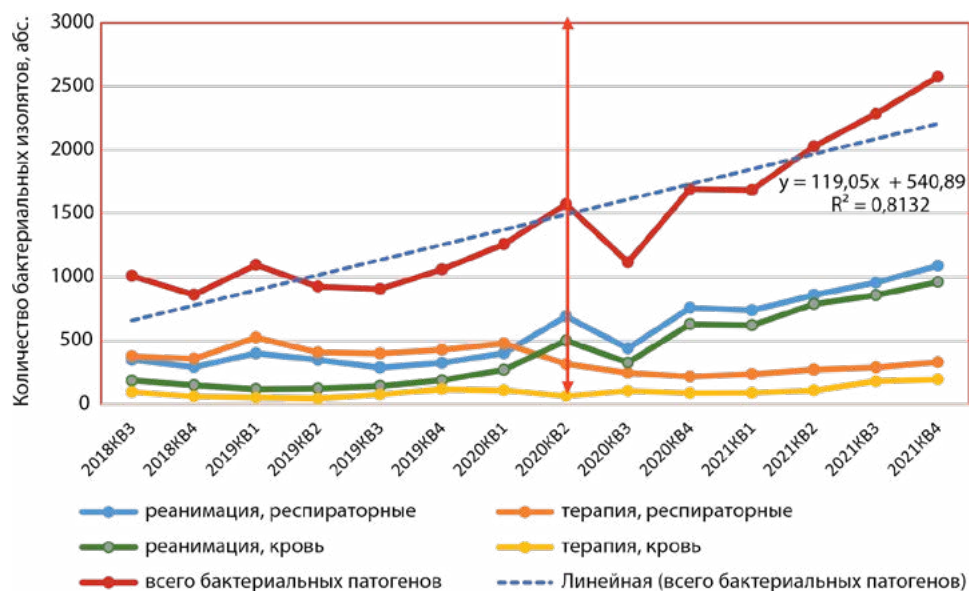


Рис. 2. Количество бактериальных изолятов из образцов крови и дыхательных путей поквартально от госпитализированных пациентов ОРИТ и отделений терапевтического профиля (по оси x – год и квартал изоляции, например, 2018KB3 – 3-й квартал 2018 г.)

Fig. 2. Number of bacterial isolates from blood and respiratory samples, quarterly, from patients hospitalized in ICU and therapeutic departments (x-axis – year and quarter of isolation)

Изучена структура микроорганизмов, выделенных из крови, у пациентов, госпитализированных в ОРИТ в период с 1 июля 2018 г. по 31 декабря 2021 г., и проведен сравнительный анализ структуры бактериальных изолятов из образцов крови поквартально за 2 периода.

В первом периоде были исследованы клинические пробы крови от 4461 пациента, при этом в 1439 пробах были выделены и идентифицированы культуры микроорганизмов (32,3%, $CI_{95\%}$ 31,6–33,0). Количество проб крови, исследуемых в период пандемии, увеличилось в 2,6 раза. В этот период были исследованы гемокультуры от 11 551 пациента, при этом достоверно увеличилось число проб крови с обнаруженным ростом культур – 5518 (47,8% ($CI_{95\%}$ 47,3–48,3); $p < 0,05$).

Значительную часть положительных проб – 79,8% ($CI_{95\%}$ 78,8–80,8) – в 1-м периоде и 84,6% ($CI_{95\%}$ 84,1–85,1) во 2-м составили эпидемически значимые изоляты бактерий, являющиеся частыми этиологическими агентами оппортунистических инфекций кровотока ($p < 0,05$). Ведущими группами являлись: стафилококки – 54,4% ($CI_{95\%}$ 53,0–55,8) до пандемии и 43,1% ($CI_{95\%}$ 42,4–43,8) во время пандемии COVID-19 ($p < 0,05$); энтерококки – 9,0% ($CI_{95\%}$ 8,2–9,8) и 5,2% ($CI_{95\%}$ 4,9–5,5) ($p < 0,05$); неферментирующие грамотрицательные бактерии – 12,1% ($CI_{95\%}$ 11,2–13,0) и 29,0% ($CI_{95\%}$ 28,3–29,7) ($p < 0,05$); энтеробактерии – 27,2% ($CI_{95\%}$ 25,9–28,5) и 23,1% ($CI_{95\%}$ 22,5–23,7) ($p < 0,05$).

Спектр основных видов этиологических агентов изменился за счет неферментирующих грамотрицательных бактерий (рис. 3).

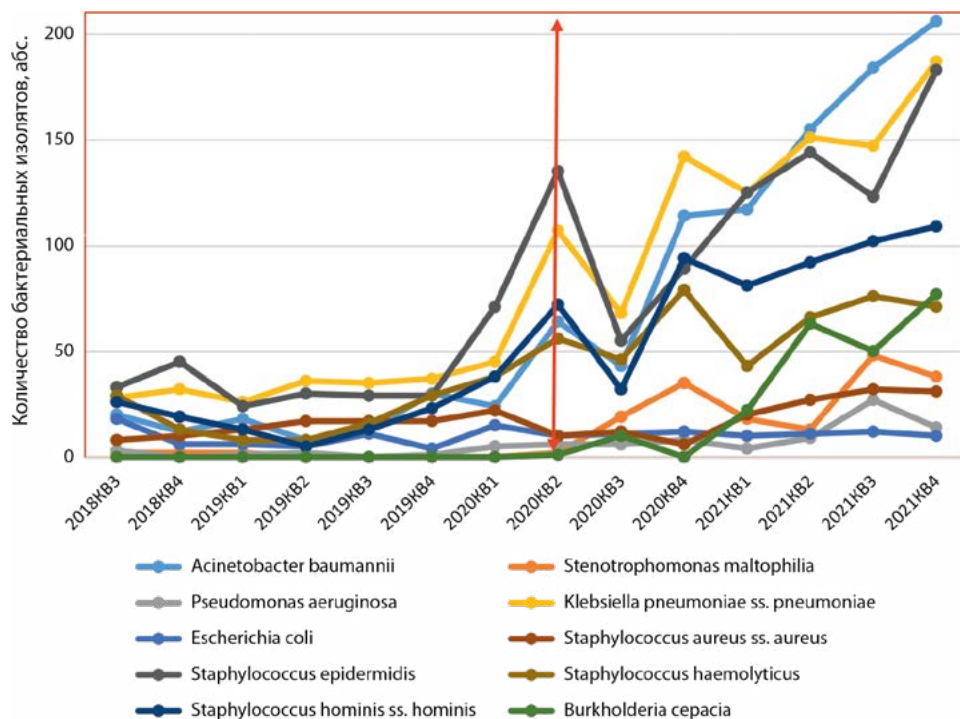


Рис. 3. Количество бактериальных изолятов из образцов крови от госпитализированных пациентов отделений интенсивной терапии и реанимации поквартально
Fig. 3. Number of bacterial isolates from blood samples of ICU patients, quarterly

Так, в 1-й период из крови не выделялись *B. cereus* и было обнаружено всего 6 изолятов *S. maltophilia*, тогда как во время пандемии число изолятов *S. maltophilia* составило 173, а *B. cereus* – 223. Кроме того, с 10,6% ($CI_{95\%}$ 9,7–11,3) в 1-м периоде до 18,9% ($CI_{95\%}$ 18,3–19,5) во 2-м (в 1,8 раза) увеличилась частота встречаемости в гемокультуре ведущего этиологического агента из группы неферментирующих грамотрицательных бактерий – *A. baumannii* ($p < 0,05$).

Частота выделения изолятов *K. pneumoniae* оставалась неизменно лидирующей ($p > 0,05$), составляя 20,2% ($CI_{95\%}$ 19,0–21,4) до пандемии и 19,9% ($CI_{95\%}$ 19,3–20,5) во время пандемии COVID-19. Также не выявлено различий в частоте обнаружения ($p > 0,05$) *P. aeruginosa* – 1,0% ($CI_{95\%}$ 0,7–1,3) и 1,6% ($CI_{95\%}$ 1,4–1,8) соответственно; *E. faecalis* – 3,6% ($CI_{95\%}$ 3,1–4,1) и 2,8% ($CI_{95\%}$ 2,6–3,0); *E. faecium* – 2,8% ($CI_{95\%}$ 2,3–3,3) и 2,4% ($CI_{95\%}$ 2,2–2,6); *P. mirabilis* – 1,5% ($CI_{95\%}$ 1,1–1,9) и 1,6% ($CI_{95\%}$ 1,4–1,8); *S. hominis* – 11,6% ($CI_{95\%}$ 10,7–12,5) и 12,5% ($CI_{95\%}$ 11,0–13,0).

Снижение частоты встречаемости в структуре среди изолятов, выделяемых из крови во время пандемии, достоверно установлено для *S. aureus* – с 8,8% ($CI_{95\%}$ 8,0–9,6) до 3,0% ($CI_{95\%}$ 2,8–3,2), *S. epidermidis* – с 22,1% ($CI_{95\%}$ 20,9–23,3) до 18,3% ($CI_{95\%}$ 17,7–19,0), *S. haemolyticus* – с 11,9% ($CI_{95\%}$ 11,0–12,8) до 9,4% ($CI_{95\%}$ 9,0–9,8), *E. coli* – с 5,5% ($CI_{95\%}$ 4,8–6,2) до 1,6% ($CI_{95\%}$ 1,4–1,6; $p < 0,05$).



Таким образом, установлено значительное увеличение исследований проб крови пациентов ОРИТ во время пандемии COVID-19. Основным этиологическим агентом в структуре инфекций кровотока как до, так и в период пандемии является *Klebsiella pneumoniae* ss. *pneumoniae*. При этом структура эпидемически значимых изолятов бактерий, выделенных из крови, изменилась за счет увеличения частоты обнаружения *A. baumannii*, *B. cerealis* и *S. maltophilia* и снижения выделения различных видов стафилококков и *E. coli*.

Изучена структура микроорганизмов, выделенных из дыхательных путей, у пациентов, госпитализированных в ОРИТ в период с 1 июля 2018 г. по 31 декабря 2021 г., и проведен сравнительный анализ структуры этиологических агентов поквартально за 2 временных периода.

В первом периоде были исследованы респираторные образцы (мокрота, бронхоальвеолярный лаваж, бронхиальный и трахеальный аспират и др.) от 3568 пациентов, при этом в 2405 пробах были выделены и идентифицированы эпидемически значимые микроорганизмы – 67,4% (CI_{95%} 66,6–68,2). Во втором периоде исследованы респираторные образцы от 6511 пациентов (увеличение в 1,8 раза), при этом достоверно возросло и число проб с выделением эпидемически значимых культур – 5533 (85,1% (CI_{95%} 84,7–85,5; $p < 0,05$)).

В структуре проб с ростом культур во время пандемии установлено достоверное снижение частоты обнаружения грибов рода *Candida* – с 10,1% (CI_{95%} 9,6–10,6) в 1-м периоде до 6,9% (CI_{95%} 6,6–7,2; $p < 0,05$) во 2-м, а также стрептококков – с 8,0% (CI_{95%} 7,5–8,5) в 1-м периоде до 3,2% (CI_{95%} 3,0–3,4; $p < 0,05$) во 2-м.

Ведущими группами микроорганизмов, выделенных и идентифицированных из дыхательных путей, являлись: стафилококки – 15,5% (CI_{95%} 14,8–16,2) до пандемии и 12,8% (CI_{95%} 12,4–13,2) во время пандемии COVID-19 ($p < 0,05$); энтерококки – 4,5% (CI_{95%} 4,1–4,9) и 3,5% (CI_{95%} 3,3–3,7; $p < 0,05$); неферментирующие грамотрицательные бактерии – 36,5% (CI_{95%} 35,5–37,5) и 41,9% (CI_{95%} 41,2–42,6; $p < 0,05$); энтеробактерии – 43,5% (CI_{95%} 42,5–44,5) и 41,9% (CI_{95%} 41,2–42,6; $p > 0,05$).

Спектр выделенных из респираторного тракта эпидемически значимых бактерий у пациентов ОРИТ поквартально за 3,5 года представлен на рис. 4.

Основным этиологическим агентом, выделенным из респираторных образцов у госпитализированных пациентов ОРИТ, как до, так и во время пандемии являлась *K. pneumoniae*, частота выделения которой составляла от 39,0% (CI_{95%} 38,0–40,0) в 1-м периоде до 40,6% (CI_{95%} 39,9–41,3; $p > 0,05$) во 2-м периоде. Также не выявлено различий в частоте обнаружения *S. aureus*: в 1-м периоде – 9,0% (CI_{95%} 8,4–9,6), во 2-м – 8,0% (CI_{95%} 7,6–8,4) ($p > 0,05$).

С 22,1% (CI_{95%} 21,3–22,9) в 1-м периоде до 29,3% (CI_{95%} 28,7–30,0) во 2-м (в 1,3 раза, $p < 0,05$) увеличилась частота выделения *A. baumannii* из респираторных образцов. Выделение изолятов *S. maltophilia* увеличилось с 0,8% (CI_{95%} 0,6–1,0) в 1-м периоде до 1,5% (CI_{95%} 1,3–1,7) во 2-м (в 1,9 раза, $p < 0,05$), *S. haemolyticus* – с 0,4% (CI_{95%} 0,3–0,5) до 2,2% (CI_{95%} 2,0–2,4) (в 5,5 раза, $p < 0,05$), *E. faecium* – с 0,9% (CI_{95%} 0,7–1,1) до 1,4% (CI_{95%} 1,2–1,6) (в 1,5 раза, $p < 0,05$).

Снижение частоты встречаемости в структуре основных агентов, выделяемых из респираторных образцов во время пандемии, установлено для *P. aeruginosa* – с 13,6% (CI_{95%} 12,9–14,3) до 11,1% (CI_{95%} 10,7–11,5; $p < 0,05$); *E. coli* – с 4,4% (CI_{95%} 4,0–4,8)

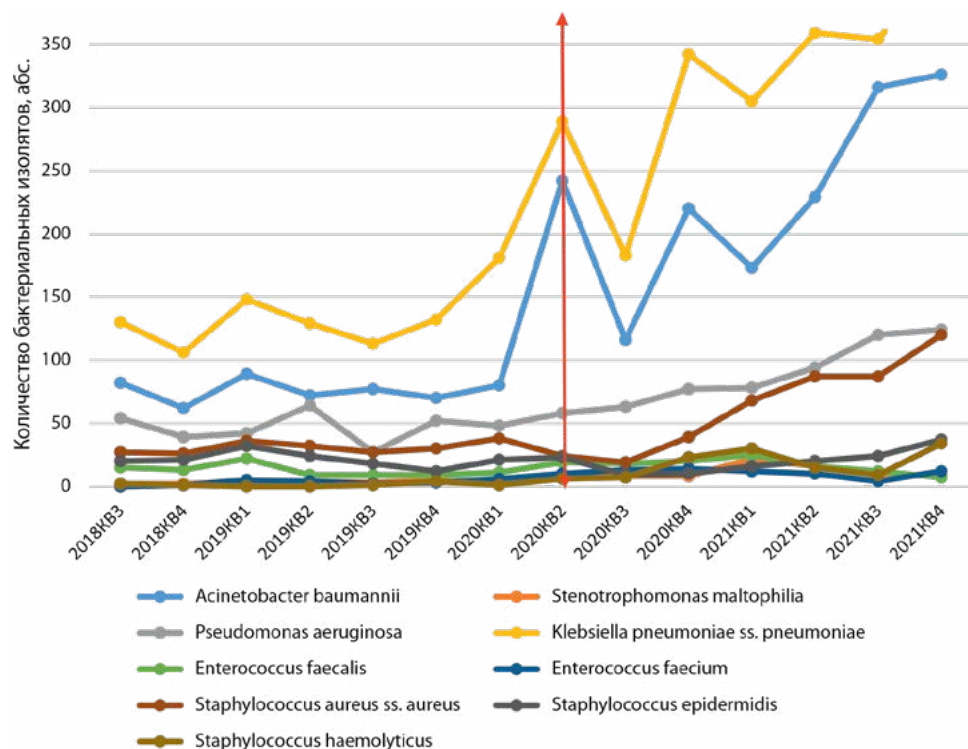


Рис. 4. Количество бактериальных изолятов, выделенных из респираторных образцов от госпитализированных пациентов ОРИТ, поквартально

Fig. 4. Number of bacterial respiratory isolates from of ICU patients, quarterly

до 1,3% ($CI_{95\%}$ 1,1–1,5; $p < 0,05$); *E. faecalis* – с 3,7% ($CI_{95\%}$ 3,3–4,0) до 2,1% ($CI_{95\%}$ 1,9–2,3; $p < 0,05$); *S. epidermidis* – с 6,2% ($CI_{95\%}$ 5,7–6,7) до 2,5% ($CI_{95\%}$ 2,3–2,7; $p < 0,05$).

Проведен сравнительный анализ антибиотикорезистентности *A. baumannii* и *K. pneumoniae* – лидирующих агентов, выделяемых из крови и респираторных проб.

Частота устойчивых штаммов *A. baumannii*, выделенных из крови, составляла в отношении карбапенемов от 97,6% в 1-м периоде до 99,4% во время пандемии, аминогликозидов – от 66,7% до 87,7%, фторхинолонов – от 99,4% до 100%, колистина – от 0,7% до 4%, тигециклина – от 20,7% до 29,8% (рис. 5).

Установлено достоверное увеличение устойчивых изолятов *A. baumannii*, выделенных из крови, к гентамицину, тобрамицину и колистину во время пандемии.

Устойчивость изолятов *A. baumannii* из респираторных образцов характеризовалась высоким уровнем частоты как до, так и во время пандемии (рис. 6), однако во 2-м периоде установлено достоверное увеличение частоты изолятов, устойчивых к имипенему, меропенему и тетрациклину.

Изоляты *K. pneumoniae* характеризовались высоким уровнем устойчивости к подавляющему большинству антибиотиков при выделении как из образцов крови, так и из респираторных проб (рис. 7, 8). Установлены достоверные различия

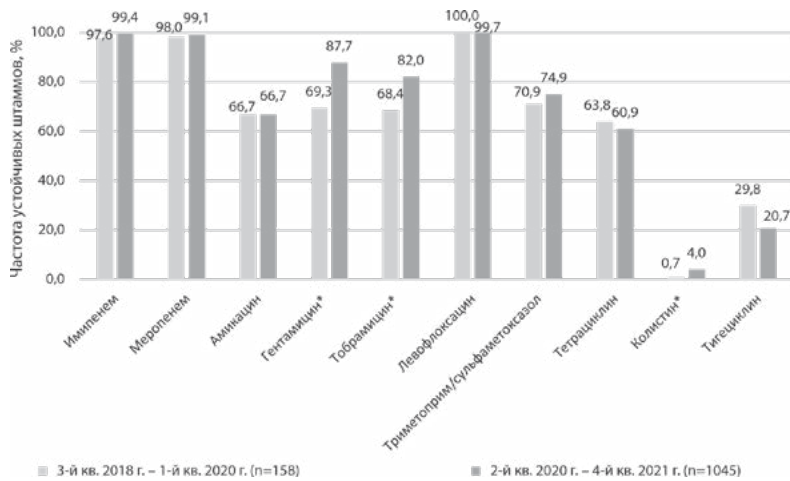


Рис. 5. Частота устойчивости штаммов *A. baumannii*, выделенных из крови пациентов ОРИТ до и во время пандемии

Примечание: * различия достоверны, $p > 0,05$.

Fig. 5. Frequency of resistance of *A. baumannii* strains isolated from blood samples of ICU patients before and during the pandemic

Note: * differences are significant, $p > 0.05$.

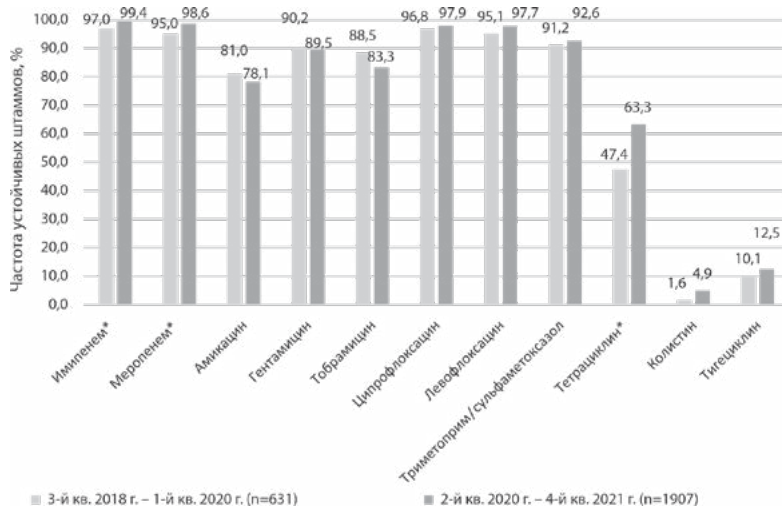


Рис. 6. Частота устойчивости штаммов *A. baumannii*, выделенных из респираторных образцов пациентов ОРИТ до и во время пандемии

Примечание: * различия достоверны, $p > 0,05$.

Fig. 6. Frequency of resistance of *A. baumannii* strains isolated from respiratory samples of ICU patients before and during the pandemic

Note: * differences are significant, $p > 0.05$.

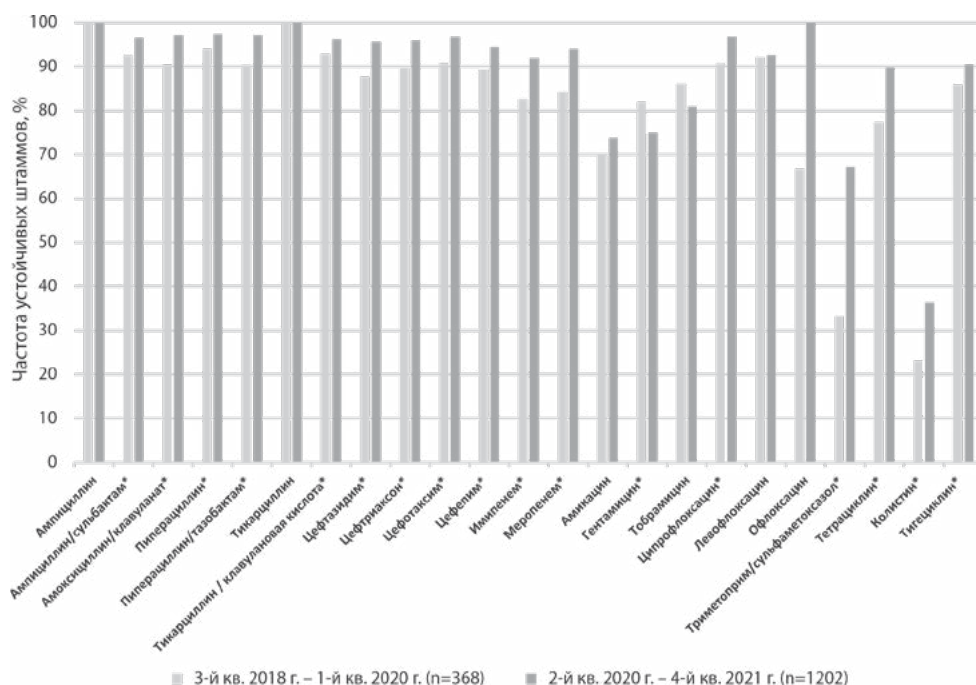


Рис. 7. Частота устойчивости штаммов *K. pneumoniae*, выделенных из крови пациентов ОРИТ до и во время пандемии

Примечание: * различия достоверны, $p > 0,05$.

Fig. 7. Frequency of resistance of *K. pneumoniae* strains isolated from blood samples of ICU patients before and during the pandemic

Note: * differences are significant, $p > 0.05$.

между уровнем устойчивости изолятов *K. pneumoniae* до пандемии и уровнем в период пандемии в отношении пенициллинов, цефалоспоринов 3-го и 4-го поколений, карбапенемов, фторхинолонов, колистина, тетрациклина, тигециклина (характерен рост уровня устойчивости во время пандемии с уровнем значимости $p > 0,05$).

Частота устойчивости изолятов из респираторных образцов достоверно увеличилась в отношении цефтриаксона, цефотаксима, цефепима, имипенема, левофлоксацина, тетрациклина, колистина.

Таким образом, нарастание частоты выделения грамотрицательных патогенов, характеризующихся множественной устойчивостью к антибактериальным препаратам, косвенно подтверждает, что присоединение вторичных инфекций, вызванных ведущими бактериями-оппортунистами, может увеличивать риски тяжелого течения основного заболевания и летальных исходов.

Несмотря на доказанную значимость коинфекций в тяжести респираторных заболеваний, они недостаточно изучены во время крупных вспышек респираторных инфекций. Так, показано, что во время пандемии COVID-19 у 50% умерших пациентов

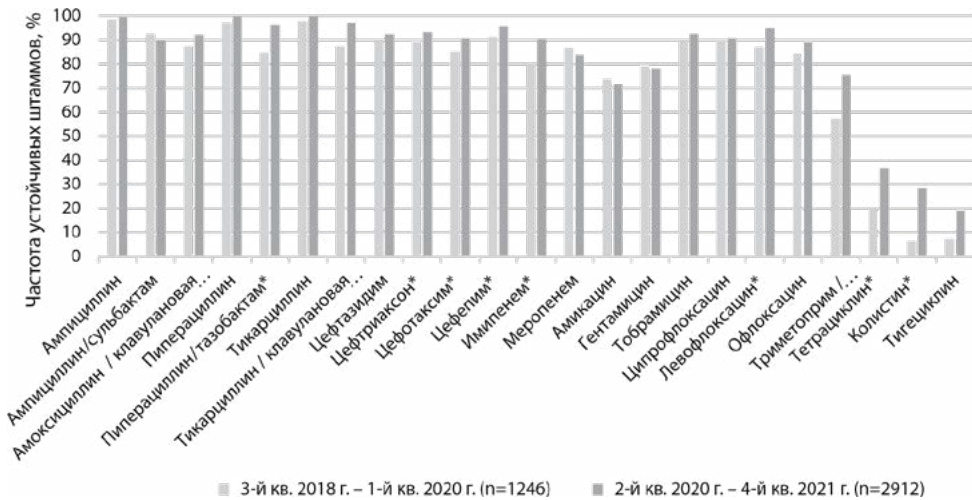


Рис. 8. Частота устойчивости штаммов *K. pneumoniae*, выделенных из респираторных образцов пациентов ОРИТ до и во время пандемии

Примечание: * различия достоверны, $p > 0,05$.

Fig. 8. Frequency of resistance of *K. pneumoniae* strains isolated from respiratory samples of ICU patients before and during the pandemic

Note: * differences are significant, $p > 0.05$.

с COVID-19 были вторичные бактериальные инфекции [15]. Хотя многие госпитализированные пациенты с COVID-19 получали антибиотики, нет информации о чувствительности выявленных микроорганизмов к противомикробным препаратам, а также о типе и продолжительности антимикробного лечения. Необходимо больше данных о коинфекциях, чтобы установить их значение в тяжести и смертности от COVID-19.

Диагностика коинфекций сложна. Микроорганизм может инфицировать пациента до вирусной инфекции, может быть агентом хронической инфекции или может быть получен при оказании медицинской помощи. Кроме того, антибиотики широко используются (74,5%) среди пациентов с COVID-19, госпитализированных в отделения интенсивной терапии, что делает микробиологические исследования классическими бактериологическими посевами не всегда достаточно чувствительными. Пациенты с COVID-19 находятся на инвазивной искусственной вентиляции легких в течение длительного времени, что повышает вероятность возникновения инфекций, связанных с пребыванием на аппарате [16]. Следовательно, необходима ранняя диагностика коинфекций с использованием методов, способных выявлять широкий спектр оппортунистических бактерий и определять резистентность к противомикробным препаратам, с последующим мониторингом развития инфекции. Чтобы точно диагностировать и изучить коинфекцию при COVID-19, пациентов следует начинать мониторить при поступлении в отделения интенсивной терапии и брать пробы на микробиологические исследования на протяжении всего течения

болезни. Для профилактики коинфицирования и суперинфицирования у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии, в том числе с диагнозом COVID-19, требуется улучшение программ и практик инфекционного контроля и рационального управления антибиотикотерапией.

■ ВЫВОДЫ

1. У пациентов ОРИТ во время пандемии COVID-19 (с 1 апреля 2020 г. по 31 декабря 2021 г.) установлено достоверное увеличение (с уровнем значимости $p > 0,05$) количества исследованных проб крови в 2,6 раза и респираторных образцов в 1,8 раза по сравнению с аналогичным временным периодом до пандемии (с 1 июля 2018 г. по 31 марта 2020 г.).
2. Основным бактериальным агентом в структуре ведущих микробов-оппортунистов, выделенных из крови и респираторных образцов пациентов ОРИТ, как до, так и в период пандемии является *K. pneumoniae*, частота встречаемости которой оставалась неизменной ($p > 0,05$) (в структуре из проб крови: до пандемии – 20,2% ($CI_{95\%}$ 19,0–21,4), во время пандемии – 19,9% ($CI_{95\%}$ 19,3–20,5); из респираторных образцов: до пандемии – 39,0% ($CI_{95\%}$ 38,0–40,0), во время пандемии – 40,6% ($CI_{95\%}$ 39,9–41,3)).
3. Частота ведущих бактерий-оппортунистов во время пандемии изменилась за счет увеличения частоты обнаружения *A. baumannii*, *B. cerealis* и *S. maltophilia*. Значительное снижение частоты выделения выявлено для *S. aureus* – с 8,8% ($CI_{95\%}$ 8,0–9,6) до 3,0% ($CI_{95\%}$ 2,8–3,2; $p < 0,05$) и *E. coli* – с 5,5% ($CI_{95\%}$ 4,8–6,2) до 1,6% ($CI_{95\%}$ 1,4–1,6; $p < 0,05$), выделенных из крови.
4. Во время пандемии COVID-19 достоверно установлены нарастание частоты встречаемости устойчивых штаммов *K. pneumoniae*, выделенных из крови и респираторных образцов, в отношении влияния на них пенициллинов, цефалоспоринов 3-го и 4-го поколений, карбапенемов, фторхинолонов, колистина, тетрациклина, тигециклина и рост частоты устойчивости штаммов *A. baumannii*, выделенных из крови, к гентамицину, тобрамицину, колистину, а из респираторных образцов – к имипенему, меропенему, тетрациклину.

Использование полученных данных по патогенам, вызывающим вторичные инфекции, и их резистентности к противомикробным препаратам в условиях интенсивной терапии и реанимации будет способствовать формированию стратегии назначения антибиотиков и повышению эффективности систем оценки результативности программ профилактики и инфекционного контроля.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Esper F.P., Spahlinger T., Zhou L. Rate and influence of respiratory virus coinfection on pandemic (H1N1) influenza disease. *J. Infect.* 2011;63(4):260–266. doi: 10.1016/j.jinf.2011.04.004
2. Klein E.Y., Monteforte B., Gupta A. The frequency of influenza and bacterial coinfection: a systematic review and metaanalysis. *Influenza Other Respir Viruses*. 2016;10(5):394–403. doi: 10.1111/irv.12398
3. Rice T.W., Robinson L., Uyeki T.M. Critical illness from 2009 pandemic influenza A virus and bacterial coinfection in the United States. *Crit Care Med.* 2012;40(5):1487–1498. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182416f23
4. Shah N.S., Greenberg J.A., McNulty M.C. Bacterial and viral co-infections complicating severe influenza: incidence and impact among 507 US patients, 2013–14. *J. Clin. Virol.* 2016;80:12–19. doi: 10.1016/j.jcv.2016.04.008
5. Martin-Loeches I., Sanchez-Corral A., Diaz E. Community-acquired respiratory coinfection in critically ill patients with pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus. *Chest*. 2011;139(3):555–562. doi: 10.1378/chest.10-1396



6. Huttner B, Catho G, Pano-Pardo J.R. COVID-19: don't neglect antimicrobial stewardship principles! *Clin. Microbiol. Infect.* 2020;26(7):808–810. doi: 10.1016/j.cmi.2020.04.024
7. Michael J, Loman C.N., Bogaert D. Co-infections: potentially lethal and unexplored in COVID-19. *Lancet Microbe.* 2020;1(1):e11. doi: 10.1016/S2666-5247(20)30009-4
8. Langford B.J., So M., Raybardhan S. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection.* 2020;26:1622–1629. doi: 10.1016/j.cmi.2020.07.016
9. WHO. *Clinical Management of COVID-19.* 2021. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-1>
10. Calderón-Parra J., Muiño-Miguez A., Bendala-Estrada A.D. Inappropriate antibiotic use in the COVID-19 era: Factors associated with inappropriate prescribing and secondary complications. Analysis of the registry SEMI-COVID. *PLoS ONE.* 2021;16(5):e0251340. doi: 10.1371/journal.pone.0251340
11. Langford B.J., So M., Raybardhan S. 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
12. Rawson T.M., Ming D., Ahmad R. Antimicrobial use, drug-resistant infections, and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 2020;18(8):409–410. doi: 10.1038/s41579-020-0395-y
13. Rawson T.M., Moore L.S.P., Zhu N. Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: a rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin Infect Dis.* 2020;71(9):2459–2468. doi: 10.1093/cid/cia530
14. Wald A., Wolfowitz J. Confidence Limits for Continuous Distribution Functions. *The Annals of Mathematical Statistics.* 1939;10(2):105–118.
15. Zhou F., Yu T., Du R. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
16. Chen N., Zhou M., Dong X. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507–513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7