

К.И. Карноух¹, В.Н. Дроздов¹, Е.В. Ших¹,
С.В. Жилина², Н.Б. Лазарева¹



¹Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
(Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

²Морозовская детская городская клиническая больница, Москва, Российская Федерация

Этиология бактериальных инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и антибиотикорезистентность основных возбудителей у пациентов, госпитализированных с COVID-19: ретроспективный анализ

Обоснование. Одним из осложнений у пациентов, госпитализированных с COVID-19, является инфекция, связанная с оказанием медицинской помощи (ИСМП). Ее частота может достигать 15%, что обуславливает важность определения ее этиологии и антимикробной резистентности ключевых патогенов, ответственных за развитие данной патологии, для дальнейшего совершенствования практики назначения и повышения эффективности противомикробной химиотерапии. **Цель исследования** — оценить этиологическую структуру ИСМП и антибиотикорезистентность основных возбудителей ИСМП с целью совершенствования практики назначения антибиотиков. **Методы.** В этом ретроспективном исследовании были проанализированы медицинские карты пациентов, госпитализированных с COVID-19 в ГКБ № 4 г. Москвы в период с 28 апреля по 1 ноября 2020 г. Получены демографические показатели, данные по клиническим исходам, а также установлена этиологическая структура ИСМП и устойчивость к противомикробным препаратам основных возбудителей ИСМП. Варианты клинических исходов также сравнивались между пациентами в тяжелом и критическом состоянии. **Результаты.** Из 3180 пациентов, госпитализированных с COVID-19, у 220 (6,9%) была зафиксирована нозокомиальная бактериальная инфекция, в 50,0% случаев с летальным исходом. Средний возраст пациентов составил $72,7 \pm 13,07$ года. Более высокий уровень летальности наблюдался в группе пациентов в критическом состоянии (63%). За время исследования было выделено 560 штаммов бактерий (58,8% — из легких, 21% — из мочи и 20,2% — из крови). 330 штаммов (58,9%) были грамотрицательными бактериями. У 109 пациентов определялась микст-инфекция. 45 из них (20,5% от общего числа пациентов) имели 2 патогена, а 64 (29,1%) пациента — 3 и более микроорганизмов. Ведущими возбудителями ИСМП были *A. baumannii* (23,6%; 132/560), *K. pneumoniae* (22,9%; 128/560) и *S. epidermidis* (10,4%; 58/560). Частота выделения карбапенем-резистентных штаммов *A. baumannii* составила 97%. Цефоперазон/сульбактам был наиболее активным антибиотиком в отношении данного патогена с чувствительностью 62,1%. Среди штаммов *K. pneumoniae* уровень резистентности к карбапенемам составил 77,4% к меропенему и 54% к имипенему. Доля штаммов, резистентных к тигециклину и колистину, составила 4 и 2,3% соответственно. Уровень выявления метициллин-резистентных штаммов *S. aureus* составил 38,5%. 50% штаммов *E. faecium* были устойчивы к ванкомицину. **Выводы.** Среди выделенных бактериальных патогенов у пациентов, госпитализированных с COVID-19, преобладали грамотрицательные бактерии, в частности *A. baumannii* и *K. pneumoniae*. Показатели резистентности основных выделенных бактерий были высокими, что указывает на необходимость более точного использования антибактериальных средств для лечения нозокомиальных бактериальных инфекций у пациентов, госпитализированных с COVID-19.

Ключевые слова: ИСМП, этиология, антибиотикорезистентность, COVID-19

Для цитирования: Карноух К.И., Дроздов В.Н., Ших Е.В., Жилина С.В., Лазарева Н.Б. Этиология бактериальных инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и антибиотикорезистентность основных возбудителей у пациентов, госпитализированных с COVID-19: ретроспективный анализ. *Вестник РАМН.* 2022;77(1):25–32. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1552>

Обоснование

Согласно результатам ряда исследований, инфекция, связанная с оказанием медицинской помощи (ИСМП), частота которой у госпитализированных пациентов с COVID-19 может составлять до 15%, является серьезным осложнением данного заболевания [1, 2]. По имеющимся данным, около 50% пациентов, умерших от COVID-19, имели ИСМП [2, 3]. Таким образом, можно утверждать, что пациенты с присоединившейся бактериальной инфекцией имеют более высокий риск смерти, а эффективная противомикробная терапия является одной из ключевых мер для успешного лечения COVID-19 [4].

Из-за отсутствия контролируемых клинических исследований по эмпирическому назначению антибактериальных препаратов у пациентов с COVID-19 текущие рекомендации основаны на экстраполяции данных по другим вирусным пневмониям [4]. В кратком руководстве [5] указано, что эмпирическая антимикробная терапия у пациентов с тяжелой формой COVID-19 с ИСМП должна охватывать все возможные патогены. Кроме того, у тяжелых пациентов может быть рекомендовано эмпирическое назначение ингибитор-застопоренного цефалоспоринового третьего поколения [6]. За время нарастания пандемии было использовано большое количество антибактериальных препаратов широкого спектра действия, и подавляющему большинству пациентов, госпитализи-

рованных с COVID-19, эмпирическое противомикробное лечение назначалось до подтверждения ИСМП [1, 2, 7].

Такое широкое применение антибактериальных средств может в дальнейшем привести к изменению этиологии и устойчивости к противомикробным препаратам. ИСМП у пациентов, госпитализированных с COVID-19, следует лечить в соответствии с микробиологическими данными. В настоящее время данные о патогенном спектре ИСМП на фоне COVID-19 минимальны. Можно отметить разве что исследование J. Li et al., в котором была оценена этиология ИСМП и резистентность к антибактериальным препаратам 158 штаммов патогенов у 102 пациентов [3]. Некоторые случаи бактериальных инфекций зарегистрированы в исследованиях клинических характеристик COVID-19, однако это не были систематические исследования по этиологии ИСМП и количеству положительных культур в них было крайне незначительно [7–9].

С учетом широкого эмпирического применения антибактериальных препаратов у пациентов с COVID-19 имеющихся данных, указывающих на высокий уровень смертности пациентов с ИСМП, а также минимального количества работ, посвященных данному вопросу, проблема ИСМП на фоне коронавирусной инфекции — крайне актуальная тема для дальнейшего изучения.

Цель исследования — оценка этиологической структуры ИСМП и антибиотикорезистентности ее основных возбудителей на фоне COVID-19 для совершенствования практики применения антибактериальных препаратов, являющихся важным компонентом в рамках лечения COVID-19.

Методы

Дизайн исследования

Ретроспективный анализ историй болезней пациентов с установленным присоединением бактериальной инфекции на фоне COVID-19, госпитализированных в ГБУЗ «ГКБ № 4 ДЗМ» с 28 апреля по 1 ноября 2020 г.

Критерии соответствия

Наличие ИСМП фиксировалось, когда у пациента определялась совокупность клинических и лабораторных признаков (повышение прокальцитонина более 0,5 нг/мл, лейкоцитоз более 10×10^9 /л, появление гнойной мокроты) и/или был выделен этиологически значимый патоген в ходе микробиологического исследования биоматериала (мокроты, бронхиального аспирата, крови, мочи) на фоне COVID-19 [10]. Для мокроты, бронхиального аспирата положительным результатом, в соответствии с рекомендациями центров по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control, CDC), считалось выделение этиологически значимого микроорганизма в концентрации более 10^4 КОЕ/мл, а для мочи — более 10^5 КОЕ/мл [11]. Также у пациентов, чьи истории подвергались анализу, должен был быть установлен диагноз COVID-19 в соответствии с Временными методическими рекомендациями Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (9-е изд.) [10].

Пациенты исключались из анализа, если: 1) до заражения SARS-CoV-2 у них были другие инфекционные заболевания; 2) медицинские записи были неполны-

K.I. Karnoukh¹, V.N. Drozdov¹, E.V. Shikh¹, S.V. Zhilina², N.B. Lazareva¹

¹First Moscow State Medical University Named after I.M. Sechenov (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

²Morozovskaya Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

Etiology and Antimicrobial Resistance of Secondary Bacterial Infections in Patients Hospitalized with COVID-19: A Retrospective Analysis

Background. One of the complications in patients hospitalized with COVID-19 is a secondary bacterial infection. Its frequency can reach 15%, which makes it important to determine the etiology and antimicrobial resistance of the key pathogens responsible for the development of this pathology, in order to further improve the practice of prescribing and increase the effectiveness of antimicrobial chemotherapy. **Aims** — to assess the etiological structure and antibiotic resistance of the main pathogens of SBIs to improve the practice of antibiotic prescription. **Methods.** This retrospective study reviewed medical records of the patients hospitalized with COVID-19 in the Moscow city hospital No. 4 between April 28 and November 1, 2020. Demographic, clinical outcomes, etiology, and antimicrobial resistance data of the SBIs were collected. Outcomes were also compared between patients who were classified as severe and critical on admission. **Results.** Among 3180 patients hospitalized with COVID-19, 220 (6.9%) patients had acquired SBIs, and 50.0% of cases were fatal. The mean age was 72.7 ± 13.07 years. A higher mortality rate was observed in the group of critical patients (63%). 560 strains of bacteria isolated from the SBIs (58.8% isolated from lungs, 21% from urine and 20.2% from blood). 330 strains (58.9%) were Gram-negative bacteria. 109 patients had infections with mixed bacteria. 45 of them (20.5% of the total number of patients included in the study) had 2 pathogens, and 64 patients (29.1%) 3 or more strains. The top three bacteria of SBIs were *A. baumannii* (23.6%; 132/560), *K. pneumoniae* (22.9%; 128/560), and *S. epidermidis* (10.4%; 58/560). The isolation rates of carbapenem-resistant *A. baumannii* were 97%. Cefoperazone/sulbactam was the most active antibiotic against this pathogen with 62.1% sensitivity. Among *K. pneumoniae* strains, the level of resistance to carbapenems was 77.4% to meropenem and 54% to imipenem. The proportion of resistant strains to tigecycline and to colistin was 4 and 2.3% respectively. Meticillin resistance was present in 38.5% of *S. aureus*. 50% of *E. faecium* strains were vancomycin-resistant. **Conclusions.** Gram-negative bacteria, especially *A. baumannii* and *K. pneumoniae*, were the main pathogens, and the resistance rates of the major isolated bacteria were generally high, which indicates that more accurate use of antibacterial agents is necessary for SBIs in patients hospitalized with COVID-19.

Keywords: Secondary bacterial infection, etiology, antimicrobial drug resistance, COVID-19

For citation: Karnoukh KI, Drozdov VN, Shikh EV, Zhilina SV, Lazareva NB. Etiology and Antimicrobial Resistance of Secondary Bacterial Infections in Patients Hospitalized with COVID-19: A Retrospective Analysis. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2022;77(1):25–32. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1552>

ми. Согласно критериям, изложенным в рекомендациях Минздрава России, пациенты с установленной вторичной бактериальной инфекцией были расценены либо как тяжелые, либо как крайне тяжелые.

Условия проведения

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 4 Департамента здравоохранения города Москвы».

Продолжительность исследования

Данный ретроспективный анализ проводился за период с 28 апреля по 1 ноября 2020 г.

Исходы исследования

Основной исход исследования. Определение этиологической структуры нозокомиальных бактериальных инфекций, чувствительность выделенных микроорганизмов к основным группам антибиотиков.

Методы регистрации исходов

Идентификация выделенных микроорганизмов, определение чувствительности к антимикробным препаратам выполнялись в централизованной клиничко-диагностической лаборатории (ЦКДЛ) Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы».

Всего исследовано 560 образцов биоматериала. От пациентов с подозрением на ИСМП исследовали кровь, мочу, отделяемое респираторного тракта (мокроту, аспираты, смывы из бронхов). Сбор биоматериалов осуществляли в стандартные одноразовые стерильные транспортные системы без транспортной среды и со средой Amies различных производителей. Биоматериалы без транспортной среды доставляли в бактериологическую лабораторию не позднее 2 ч от момента сбора, биоматериалы с транспортной средой — не позднее 24 ч от момента сбора.

Посев на питательные среды, проведение исследования, идентификация и определение чувствительности изолированных микроорганизмов проводились с использованием общепринятых методик [12, 13].

Видовая идентификация всех изолированных микроорганизмов выполнялась методом времяпролетной масс-спектрометрии с матрично-ассоциированной лазерной десорбцией/ионизацией (MALDI-TOF MS) с использованием системы Microflex LT и программного обеспечения MALDI Biotyper Compass 4.1.80 (Bruker Daltonics, Германия). Рекомендуемые значения Score $\geq 2,0$ использовали в качестве критерия надежной видовой идентификации. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам выполнялось методом диффузии в агар, а также на автоматических и полуавтоматических микробиологических анализаторах WalkAway 96, Vitek 2XL, Sensititre. При определении чувствительности методом диффузии в агар использовали стандартизированные коммерческие диски производства BioRad (США). При определении чувствительности автоматизированными системами использовали коммерческие панели PMIC, NMIC (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., США), AST-N361, AST-N360, AST-P592 (BioMerieux Inc., Франция), RUSTEF, RUNBF, RUNAF, DKMGN, YO10 (Trek Diagnostic Systems Ltd., Великобритания). Исследования чувствительности методом диффузии в агар и контроль качества к нему выполняли согласно Клиническим реко-

мендациям от 2018 г. (КР, 2018) [14]. Контроль качества для автоматизированных систем выполняли согласно инструкции производителя. Для оценки результатов использовали пограничные значения и правила интерпретации КР от 2018 г.

Механизмы резистентности определяли фенотипическими методами: выявление бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС; extended spectrum beta-lactamase, ESBL) методом двойных дисков [15], продукцию карбапенемаз штаммами энтеробактерий и *Pseudomonas aeruginosa* — методом инактивации карбапенемов (CIM-тест) [16].

Этическая экспертиза

Не требуется в соответствии с действующей редакцией ФЗ № 61 (Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств»).

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки. Использовался анализ историй болезней всех пациентов, поступивших в Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 4 Департамента здравоохранения города Москвы» за период с 28 апреля по 1 ноября 2020 г. с направительным диагнозом COVID-19.

Методы статистического анализа данных. Описательная статистика количественных признаков представлена средними и среднеквадратическими отклонениями (в формате $M \pm n$). Для определения достоверности различий использовали непарный *t*-критерий (Стьюдента). Сравнение несвязанных групп по качественным признакам было проведено с помощью критерия χ^2 . При проверке гипотез статистически значимыми результаты считались при уровне значимости $p < 0,05$. Полученные результаты были статистически обработаны с помощью компьютерной программы Excel (Microsoft, США).

Результаты

Объекты (участники) исследования

Источники данных: медицинские карты всех пациентов, поступивших в Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 4 Департамента здравоохранения города Москвы» за период с 28 апреля по 1 ноября 2020 г. с направительным диагнозом COVID-19.

Из медицинских карт фиксировались параметры возраста, пола пациентов, результаты проводившихся за период госпитализации микробиологических исследований биоматериалов пациентов (мокроты, бронхиального аспирата, мочи, крови), также была проведена оценка структуры клинических исходов госпитализации (выписка/смерть) в зависимости от тяжести состояния пациентов.

В соответствии с критериями, установленными последней версией рекомендаций по лечению, профилактике и диагностике COVID-19, из 220 пациентов с установленной ИСМП 82 (37,3%) пациента были расценены как тяжелые (ЧДД > 30 /мин; SpO₂ $\leq 93\%$; PaO₂/FiO₂ ≤ 300 мм рт. ст.; снижение уровня сознания, агитация; нестабильная гемодинамика (систолическое артериальное давление (АД) менее 90 мм рт. ст. или диастолическое АД менее 60 мм рт. ст., диурез менее 20 мл/ч); изменения в легких при КТ (рентгенографии), типичные для вирусного поражения (объем поражения значитель-

ный или субтотальный; КТ 3–4); лактат артериальной крови > 2 ммоль/л; qSOFA > 2 баллов). 138 (62,7%) пациентов были расценены как крайне тяжелые (стойкая фебрильная лихорадка; ОРДС; ОДН с необходимостью респираторной поддержки (инвазивная вентиляция легких); септический шок; полиорганная недостаточность; изменения в легких при КТ (рентгенографии), типичные для вирусного поражения критической степени (объем поражения значительный или субтотальный; КТ 4)) или картина ОРДС [11]. Оценка состояния по шкале qSOFA для прогнозирования риска развития органной дисфункции и летального исхода проводилась в соответствии с пакетом критериев «Сепсис 3» (ЧДД ≥ 22 в минуту; систолическое АД ≤ 100 мм рт. ст.; уровень сознания < 15 баллов по шкале Глазго) [17].

Основные результаты исследования

Доля пациентов с выявленными ИСМП составила 6,9% от общего числа госпитализированных за указанный период пациентов (220/3180). Средний возраст пациентов — 72,7 ± 13,07 года ($p > 0,05$). 40% составили мужчины (88/220) и 60% — женщины (132/220) ($p > 0,05$). В общей сложности 50% пациентов умерли и 50% были впоследствии выписаны из стационара. Более высокий уровень смертности был отмечен в группе пациентов в крайне тяжелом состоянии (63 против 28% в группе тяжелых). При этом стоит отметить, что полученные различия по летальности между группами пациентов в тяжелом и крайне тяжелом состоянии получились статистически значимыми ($p < 0,001$). Основная характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

В общей сложности было выявлено 560 этиологически значимых микроорганизмов, причем 58,9% из них являлись грамотрицательными, а 41,1% — грамположительными (в 2019 г. доля выявленных грамотрицательных микроорганизмов составила 74,4%, грамположительных — 25,6%; $p < 0,001$).

В этиологической структуре ИСМП среди грамотрицательных возбудителей преобладали *A. baumannii* и *K. pneumoniae*. В сравнении с аналогичным периодом 2019 г. наблюдалось сокращение долей *K. pneumoniae*

с 34 до 22,9% ($p < 0,001$) и *P. aeruginosa* — с 10,3 до 6% ($p < 0,02$).

Среди выделенных грамположительных возбудителей преобладали *S. epidermidis*, *E. faecalis* и *E. faecium*. В сравнении с аналогичным периодом 2019 г. наблюдалось увеличение долей *S. epidermidis* с 3,2 до 10,4% ($p < 0,001$); *E. faecalis* — с 4,5 до 8,2% ($p < 0,01$); *E. faecium* — с 3,2 до 6,4% ($p < 0,02$); *S. haemolyticus* — с 2,6 до 5,7% ($p < 0,01$). Также было выявлено снижение доли *S. aureus* с 12,1 до 5% ($p < 0,001$).

Полная характеристика этиологической структуры ИСМП представлена в табл. 2 в сравнении с данными, полученными в этом же стационаре за аналогичный период 2019 г.

Доля карбапенем-резистентных штаммов *A. baumannii* составила 97%. Было выявлено снижение резистентности к гентамицину с 90 до 77,3% ($p < 0,05$) и к цефоперазону/сульбактаму — с 53,3 до 37,9% ($p < 0,05$). Среди штаммов *K. pneumoniae* уровень резистентности к карбапенемам составил 77,4% к меропенему и 54% к имипенему. Было выявлено повышение резистентности к амикацину с 37,7 до 50,8% ($p < 0,05$) и снижение резистентности к фосфомицину с 79,6 до 62,9% ($p < 0,05$), а также снижение доли карбапенемазопroduцирующих штаммов *K. pneumoniae* с 69,8 до 31,2% ($p < 0,05$).

Уровень ванкомицин-резистентных штаммов *E. faecium* составил 50%. Было выявлено увеличение доли ванкомицин-резистентных штаммов *E. faecalis* с 0% в 2019 г. до 13,3% в текущем исследовании ($p < 0,05$). Было выявлено снижение доли метициллин-резистентных штаммов *S. aureus* с 68,4 до 38,5% ($p < 0,05$) и повышение доли метициллин-резистентных штаммов *S. haemolyticus* с 50 до 100% ($p < 0,05$). 100% грамположительных микроорганизмов были чувствительны к даптомицину.

Результаты определения устойчивости к противомикробным препаратам основных грамотрицательных и грамположительных возбудителей, а также наличие или отсутствие статистически значимых различий между данными, полученными во время пандемии COVID-19 в 2020 г. и за аналогичный период 2019 г., приведены в табл. 3 и 4 соответственно.

28

Таблица 1. Общая характеристика пациентов

Показатель	Пациенты			p
	Все	В тяжелом состоянии	В критическом состоянии	
Число пациентов, N, %	3180 (100)	2516 (79,1)	664 (20,9)	
Из них пациенты с ИСМП, N, (%)	220 (100)	82 (37,3)	138 (62,7)	$p < 0,001$
Возраст, лет	64,87 ± 14,12	63,2 ± 15,74	71,2 ± 12,37	
Из них пациенты с ИСМП	72,7 ± 13,04	66,5 ± 16,92	74,8 ± 11,72	$p > 0,05$
Пол:				
Мужчины, N, (%)	1335 (100)	1049 (78,6)	286 (21,4)	
Из них пациенты с ИСМП, N, (%)	88 (100)	32 (36,4)	56 (63,6)	$p > 0,05$
Женщины, N, (%)	1845 (100)	1467 (79,5)	378 (20,5)	
Из них пациенты с ИСМП, N, (%)	132 (100)	50 (37,9)	82 (62,1)	$p > 0,05$
Исходы:				
Выписка, N, (%)	2983 (100)	2471 (82,8)	512 (17,2)	
Из них пациенты с ИСМП, N, (%)	110 (100)	59 (53,6)	51 (46,4)	$p < 0,001$
Смерть, N, (%)	197 (100)	45 (22,8)	152 (77,2)	
Из них пациенты с ИСМП, N, (%)	110 (100)	23 (20,9)	87 (79,1)	$p < 0,001$

Примечание. ИСМП — инфекция, связанная с оказанием медицинской помощи.

Таблица 2. Сравнительная характеристика этиологической структуры ИСМП, *n* (%)

Патоген	Текущее исследование	Аналогичный период 2019 г.	<i>p</i>
Всего	560 (100)	624 (100)	
Гр–	330 (58,9)	464 (74,4)	<i>p</i> < 0,001
<i>A. baumannii</i>	132 (23,6)	120 (19,2)	<i>p</i> > 0,05
<i>K. pneumoniae</i>	128 (22,9)	212 (34)	<i>p</i> < 0,001
<i>P. aeruginosa</i>	34 (6)	64 (10,3)	<i>p</i> < 0,02
<i>E. coli</i>	28 (5)	24 (3,9)	<i>p</i> > 0,05
<i>S. maltophilia</i>	8 (1,4)	—	<i>p</i> < 0,01
<i>P. mirabilis</i>	—	44 (7)	<i>p</i> < 0,001
Гр+	230 (41,1)	160 (25,6)	<i>p</i> < 0,001
<i>S. aureus</i>	28 (5)	76 (12,1)	<i>p</i> < 0,001
<i>S. epidermidis</i>	58 (10,4)	20 (3,2)	<i>p</i> < 0,001
<i>S. haemolyticus</i>	32 (5,7)	16 (2,6)	<i>p</i> < 0,01
<i>S. hominis</i>	30 (5,4)	—	<i>p</i> < 0,001
<i>E. faecium</i>	36 (6,4)	20 (3,2)	<i>p</i> < 0,02
<i>E. faecalis</i>	46 (8,2)	28 (4,5)	<i>p</i> < 0,01

Примечание. ИСМП — инфекция, связанная с оказанием медицинской помощи.

Таблица 3. Антибиотикорезистентность выделенных грамотрицательных микроорганизмов, %

Антибиотик	Частота выделения							
	<i>A. baumannii</i>		<i>K. pneumoniae</i>		<i>P. aeruginosa</i>		<i>E. coli</i>	
	2020 (<i>n</i> = 132)	2019 (<i>n</i> = 120)	2020 (<i>n</i> = 128)	2019 (<i>n</i> = 212)	2020 (<i>n</i> = 34)	2019 (<i>n</i> = 64)	2020 (<i>n</i> = 28)	2019 (<i>n</i> = 24)
Азтреонам	—	—	94,5	92,5	88,2	87,5	79,8*	50
Амикацин	—	—	50,8*	37,7	88,2	81,2	32,1	16,7
Ампициллин/сульбактам	—	—	97,7	100	—	—	79,8*	16,7
Гентамицин	77,3*	90	58,6	51	88,2	81,2	53,6*	16,7
Колистин	0	0,8	2,3	0,5	0	1,5	0	0
Имипенем	97	100	54	56,4	70,6*	100	17,8*	0
Меропенем	—	—	77,4	73,6	76,4*	100	17,8	33,3
Левифлоксацин	—	—	—	—	—	—	50*	83,3
Ципрофлоксацин	98,5	100	95,3	94,3	91,2*	100	57,1*	83,3
Пиперациллин/тазобактам	—	—	—	—	88,2	93,7	60,8	83,3
Тигециклин	—	—	4	3,3	—	—	0	0
Триметоприм/сульфаметоксазол	97*	90	64,9	66	—	—	78,6*	33,3
Цефепим	—	—	96,8	96,2	85,3	93,7	85,7*	33,3
Цефоперазон/сульбактам	37,9*	53,3	93	88,7	70,6*	87,5	28,5*	0
Цефтазидим	—	—	96,8	96,2	88,2	93,7	82,1*	33,3
Фосфомицин	—	—	62,9*	79,6	—	—	0*	0
ESBL-продуценты	—	—	96,8	96,2	—	—	82,1*	33,3
Карбапенемазы	—	—	31,2*	69,8	29,4	43,75	—	—

* — различия между группами статистически значимы (*p* < 0,05).

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

По результатам проведенного анализа установлено, что ИСМП может быть рассмотрена как фактор, способствующий повышению уровня летальности у пациентов на фоне COVID-19. Было выявлено преобладание грамотрицательной флоры с высоким профилем резистентности для основных выявленных патогенов.

Обсуждение основного результата исследования

По результатам проведенного анализа частота встречаемости ИСМП у пациентов, госпитализированных с COVID-19, составила 6,9% (220/3180). Для сравнения: в аналогичном исследовании J. Li et al. этот же показатель составил 6,8% (102/1495) [3]. В ретроспективном когортном исследовании, выполненном С. Garcia-Vidal et al., доля выявленных ИСМП на фоне COVID-19 составила 4% от общего числа госпитализированных па-

Таблица 4. Антибиотикорезистентность выделенных грамположительных микроорганизмов, %

Антибиотик	Частота выделения									
	<i>S. aureus</i>		<i>S. epidermidis</i>		<i>S. haemolyticus</i>		<i>E. faecium</i>		<i>E. faecalis</i>	
	2020 (n = 26)	2019 (n = 76)	2020 (n = 58)	2019 (n = 20)	2020 (n = 32)	2019 (n = 16)	2020 (n = 36)	2019 (n = 20)	2020 (n = 30)	2019 (n = 28)
Триметоприм/ сульфаметоксазол	0	5,3	34,5	20	59,5*	25	—	—	—	—
Линезолид	0	0	0	0	0	0	8,3	0	3,3	0
Гентамицин	23,1*	57,9	50*	0	62,5*	100	55,5	33,3	36,7	50
Ванкомицин	0	0	0	0	0	0	50	40	13,3*	0
Левифлоксацин	42,3*	64,7	81	70	87,5*	50	97,2*	80	56,7	71,4
Даптомицин	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ципрофлоксацин	38,5*	70,6	77,5	80	84,4	75	97,2*	80	53,3	75
Оксациллин	38,5*	68,4	89,5*	20	100*	50	—	—	—	—
Тигециклин	0*	0	0*	0	0*	0	0*	0	0*	0
Клиндамицин	38,5*	63,2	63,8*	20	46,9	50	—	—	—	—

* — различия между группами статистически значимы ($p < 0,05$).

циентов (43/989) [18]. ИСМП чаще встречались в группе пациентов, находящихся в критическом состоянии (66,7 против 33,3% в группе тяжелых), что соответствует более высокой частоте установки центрального венозного катетера и необходимости в проведении механической вентиляции легких в данной группе [1]. Общая смертность пациентов с ИСМП составила 50%, аналогично исследованию J. Li et al. (49%) [3]. Причем группа пациентов в критическом состоянии значительно превосходила группу пациентов в тяжелом состоянии (63 против 28%), что можно объяснить тем, что ведущей причиной смерти от коронавирусной инфекции является дыхательная недостаточность, требующая проведения искусственной вентиляции легких (фактор риска развития ИСМП) [19, 20]. Также важно упомянуть, что общая смертность среди всех пациентов, включенных в данный ретроспективный анализ, составила 6,2% (197/3180). При этом на группу пациентов с ИСМП пришлось 55,9% от общего числа летальных исходов. Различия в показателях летальности у пациентов с ИСМП и без таковых статистически значимы ($p < 0,001$). Схожие данные были получены в ходе крупного ретроспективного исследования, выполненного S. Vijay et al., по результатам которого было установлено, что летальность среди пациентов с ИСМП составила 56,7 против 10,6% среди всех госпитализированных пациентов с COVID-19 [21]. Стоит отметить, что влияние ИСМП на тяжесть течения коронавирусной инфекции и риск неблагоприятного исхода также подтверждается результатами проспективного обсервационного исследования Т.В. Клыпы и соавт., в ходе которого были выявлены предикторы тяжелого течения пневмонии (в том числе ИСМП) у пациентов с COVID-19, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии [22]. Статистически значимой взаимосвязи риска смерти у пациентов с нозокомиальными бактериальными инфекциями на фоне COVID-19 и без них с полом и возрастом выявлено не было.

Основным очагом инфекций были легкие (58,8% выявленных патогенов), что может быть связано со снижением защитной функции дыхательных путей после заражения вирусом SARS-CoV-2 [23]. Из мочи и крови было выделено 21 и 20,2% патогенов соответственно.

В этиологической структуре возбудителей ИСМП преобладала грамотрицательная флора (58,9% от общего числа). Эти данные несколько отличаются от тех, что были получены в этом же стационаре за аналогичный период в 2019 г., когда также было отмечено преобладание грамотрицательных патогенов, но с большим перевесом (74,4 на 25,6%). Одновременно были установлены различия в уровне выявления ключевых микроорганизмов. Наиболее актуальными патогенами как в 2019, так и в 2020 г. были *K. pneumoniae* и *A. baumannii*, однако стоит отметить, что в 2019 г. *K. pneumoniae* была абсолютным лидером среди других патогенов — на ее долю пришлось более трети от всех выявленных микроорганизмов (34%). Уровень выявления *A. baumannii* составил 19,2%. В данном же исследовании частота выделения штаммов *K. pneumoniae* и *A. baumannii* была практически одинакова и составила 22,9 и 23,6% соответственно. Стоит отметить, что изменения уровня выявления *K. pneumoniae* получились статистически значимыми ($p < 0,001$), тогда как в отношении изменения частоты выявления *A. baumannii* статистически значимых различий выявлено не было ($p > 0,05$). Относительно других грамотрицательных патогенов также прослеживается разнонаправленная динамика. Доля *P. aeruginosa* упала с 10,3% в 2019 г. до 6% в текущем исследовании ($p < 0,02$), а уровень *E. coli* остался примерно на том же уровне.

В отношении антибиотикорезистентности стоит отметить в целом высокий уровень устойчивости микроорганизмов, выделенных от пациентов с ИСМП, к антибактериальным препаратам и преобладание полирезистентных штаммов. Обращает на себя внимание крайне высокая доля карбапенем-резистентных штаммов *A. baumannii* (97%). При этом более низкая устойчивость определялась в отношении цефоперазона/сульбактама (37,9%) и гентамицина (77,3%). Необходимо отметить, что текущие показатели антибиотикорезистентности получились ниже, чем за аналогичный период 2019 г. (53,3 и 90% соответственно), и разница между показателями статистически значима ($p < 0,02$ для цефоперазона/сульбактама и $p < 0,01$ для гентамицина). Уровень резистентности к карбапенемам также оказался высоким среди штаммов *K. pneumoniae*. Показатели устойчивости составили 77,4% для меропенема и 54% для имипенема, причем было вы-

явлено 31,2% карбапенемазопродуцирующих штаммов *K. pneumoniae*. По сравнению с 2019 г. резистентность данного микроорганизма к карбапенемам осталась практически на том же уровне.

Вместе с тем по уровню выявления штаммов, продуцирующих карбапенемазы, можно отметить ярко выраженное статистически значимое снижение доли последних в общей структуре штаммов *K. pneumoniae* — в 2019 г. данный показатель составил 69,8% ($p < 0,001$). Такая динамика может быть связана с функционированием различных механизмов резистентности у штаммов *K. pneumoniae*. Стоит также отметить более низкую резистентность к аминогликозидам (58,6% для гентамицина и 50,8% для амикацина) в сравнении с резистентностью к карбапенемам. При этом стоит упомянуть, что за аналогичный период 2019 г. данные показатели были ниже (51,0 и 37,7% соответственно), и в отношении амикацина были получены статистически значимые изменения устойчивости в сторону ее роста ($p < 0,02$). Доля резистентных штаммов к тигециклину составила 4%, к колистину — 2,3%, что выше, чем аналогичные показатели за тот же период 2019 г., когда данные показатели составили 3,3 и 0,5% соответственно, однако статистически значимых изменений зафиксировано не было. Для *P. aeruginosa* доля штаммов, продуцирующих карбапенемазы, — 29,4%. За аналогичный период 2019 г. данный показатель составил 43,75%, но статистически значимых различий выявлено не было. Обращает на себя внимание крайне высокий рост доли ESBL-продуцирующих штаммов *E. coli* — если в 2019 г. данный показатель составил 33,3%, то в 2020-м он вырос до 82,1% ($p < 0,001$).

В группе грамположительных патогенов стоит отметить высокий (50%) уровень выявления ванкомицин-резистентных штаммов *E. faecium*. Данный показатель несколько возрос по сравнению с аналогичным периодом 2019 г. (тогда он составлял 40%), однако статистически значимых различий получено не было. Также стоит упомянуть, что в данном исследовании отмечается появление ванкомицин-резистентных штаммов *E. faecalis* (13,3%), при этом за аналогичный период 2019 г. таких штаммов выявлено не было ($p < 0,05$). Кроме того, зафиксирован высокий уровень распространенности метициллин-резистентных штаммов стафилококков (38,5% — для *S. aureus*; 89,5% — для *S. epidermidis* и 100% — для *S. haemolyticus*). По сравнению с аналогичным периодом 2019 г. прослеживается разнонаправленная динамика. Так, для *S. aureus* частота выявления метициллин-резистентных штаммов составила 68,4%, для *S. epidermidis* — 20%, для *S. haemolyticus* — 50%. Для всех трех патогенов изменение доли метициллин-резистентных штаммов был статистически значимыми ($p < 0,01$ — для *S. aureus*; $p < 0,001$ — для *S. epidermidis* и $p < 0,001$ — для *S. haemolyticus*).

Отдельно также стоит отметить, что у 109 пациентов ИСМП определялась как микст-инфекция. При этом у 45 из них (20,5% от общего числа включенных в исследование пациентов) было выделено 2 патогена, а у 64 (29,1%) пациентов — 3 и более микроорганизмов.

Ограничения исследования

Результаты проведенного ретроспективного анализа были получены с учетом локального микробиологического пейзажа, который может отличаться для каждого конкретного стационара.

Заключение

ИСМП — серьезное осложнение у пациентов, госпитализированных с коронавирусной инфекцией, и может быть одним из факторов, ассоциированных с высоким уровнем летальности. Особенно проблема нозокомиальных бактериальных инфекций актуальна для пациентов, находящихся в критическом состоянии, для которых они могут быть дополнительным предиктором неблагоприятного прогноза. Показатели резистентности ключевых выделенных бактериальных патогенов, в частности *A. baumannii* и *K. pneumoniae*, были достаточно высокими, что указывает на важность проведения регулярного микробиологического мониторинга для более точного использования антибактериальных средств у пациентов, госпитализированных с COVID-19.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследования выполнены, рукопись подготовлена и публикуется за счет финансирования по месту работы авторов.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. К.И. Карноух — разработка концепции и дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи; В.Н. Дроздов — прочтение и одобрение направления рукописи на публикацию; Е.В. Ших — прочтение и одобрение направления рукописи на публикацию; С.В. Жилина — редактирование текста рукописи, научная консультация; Н.Б. Лазарева — разработка концепции и дизайна исследования, редактирование текста рукописи, научная консультация, общее руководство процессом проведения исследования. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Zhou F, Yu T, Du R, et al. 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: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
- Li J, Wang J, Yang Y, et al. Etiology and antimicrobial resistance of secondary bacterial infections in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective analysis. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020;9(1):153. doi: <https://doi.org/10.1186/s13756-020-00819-1>
- Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Crit Care Med*. 2020;48(6):e440–e469. doi: <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004363>
- Jin Y-H, Cai L, Cheng Z-S, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res*. 2020;7(1):4. doi: <https://doi.org/10.1186/s40779-020-0233-6>

6. Song J-C, Wang G, Zhang W, et al. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of coagulation dysfunction in COVID-19. *Mil Med Res.* 2020;7(1):19. doi: <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00247-7>
7. Wang Z, Yang B, Li Q, et al. Clinical Features of 69 Cases with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):769–777. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa272>
8. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. 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: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
9. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, et al. Clinical Characteristics of COVID-19 in New York City. *N Engl J Med.* 2020;382(24):2372–2374. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2010419>
10. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): Временные методические рекомендации Минздрава России, версия 9 от 26.10.2020. [Profilaktika, diagnostika i lecheniye novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19): Vremennyye metodicheskiye rekomendatsii Minzdrava Rossii, versiya 9 ot 26.10.2020. (In Russ.)] Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attach/000/052/548/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v.9%29.pdf?1603730062 (accessed: 26.03.2021).
11. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control.* 2008;36(5):309–332. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2008.03.002>
12. Jorgensen JH, Pfaller MA, Carroll KC, et al. Manual of clinical microbiology. 11th ed. Washington, DC: ASM Press; 2015.
13. Leber, Amy L (ed.). Clinical Microbiology Procedures Handbook. 4th ed. Washington, DC: ASM Press; 2016.
14. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам: Клинические рекомендации Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, 2018. [Opredeleniye chuvstvitel'nosti mikroorganizmov k antimikrobnym preparatam: Klinicheskie rekomendatsii of Mezhhregional'naya assotsiatsiya po klinicheskoy mikrobiologii i antimikrobnoy himioterapii, 2018. (In Russ.)] Available at: <https://www.antibiotic.ru/files/321/clrec-dsma2018.pdf> (accessed: 26.03.2021).
15. EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. Ver. 2.0. 2017. Available at: www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Resistance_mechanisms/EUCAST_detection_of_resistance_mechanisms_170711.pdf (accessed: 24.06.2019).
16. Van der Zwaluw K, de Haan A, Pluister GN, et al. The carbapenem inactivation method (CIM), a simple and low-cost alternative for the Carba NP test to assess phenotypic carbapenemase activity in gram-negative rods. *PLoS One.* 2015;10(3):e0123690. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123690>
17. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):762–774. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0288>
18. Garcia-Vidal C, Sanjuan G, Moreno-García E, et al. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: A retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(1):83–88. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.041>
19. Li X, Wang L, Yan S, et al. Clinical characteristics of 25 death cases with COVID-19: A retrospective review of medical records in a single medical center, Wuhan, China. *Int J Infect Dis.* 2020;94:128–132. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.053>
20. Ali S, Birhane M, Bekele S, et al. Healthcare associated infection and its risk factors among patients admitted to a tertiary hospital in Ethiopia: Longitudinal study. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2018;7:2. doi: <https://doi.org/10.1186/s13756-017-0298-5>
21. Vijay S, Bansal N, Rao BK, et al. Secondary Infections in Hospitalized COVID-19 Patients: Indian Experience. *Infect Drug Resist.* 2021;14:1893–1903. doi: <https://doi.org/10.2147/IDR.S299774>
22. Клыпа Т.В., Бычинин М.В., Мандель И.А., и др. Клиническая характеристика пациентов с COVID-19, поступающих в отделение интенсивной терапии. Предикторы тяжелого течения // *Клиническая практика.* — 2020. — Т. 11. — № 2. — С. 6–18. [Klypa TV, Bychinin MV, Mandel IA, et al. Clinical Characteristics of Patients Admitted to an ICU with COVID-19. Predictors of the Severe Disease. *Journal of Clinical Practice.* 2020;11(2):6–20. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract34182>
23. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients with Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):762–768. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>

32

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Карноух Константин Игоревич, аспирант [*Karnoukh I. Konstantin*, PhD Student]; **адрес:** 119991, Москва, ул. Трубетцкая, д. 8, стр. 2 [**address:** 8 Trubetskaya str., bldn. 2, 119991, Moscow, Russia]; **e-mail:** ComeFI@yandex.ru, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-2660-7583>

Дроздов Владимир Николаевич, д.м.н., профессор [*Drozdov N. Vladimir*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** vndrozdov@yandex.ru, **SPIN-код:** 8061-9382, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-0535-2916>

Ших Евгения Валерьевна, д.м.н., профессор [*Shikh V. Evgenia*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** chih@mail.ru, **SPIN-код:** 2397-8414, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>

Жилина Светлана Владимировна, к.м.н. [*Zhilina V. Svetlana*, MD, PhD]; **e-mail:** svzhilin@mail.ru, **SPIN-код:** 4910-5125, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0084-1013>

Лазарева Наталья Борисовна, д.м.н., профессор [*Lazareva V. Natalia*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** natalia.lazareva@gmail.com, **SPIN-код:** 5333-6239, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-6528-1585>