

DOI: <https://doi.org/10.17816/EID109205>

Видовой спектр микроорганизмов, выделенных у пациентов госпиталя COVID-19 многопрофильного федерального медицинского учреждения

Л.В. Петрова^{1, 2}, А.Ю. Миронов^{2, 3}, В.Г. Гусаров¹, Д.А. Камышова¹, А.Э. Хакулова¹, М.Н. Замятин¹, Т.Г. Суранова³

¹ Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

² Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского, Москва, Российская Федерация

³ Академия постдипломного образования Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Несмотря на доказанную важность вторичных бактериальных инфекций, влияющих на тяжесть вирусных респираторных заболеваний, их этиология всё ещё недостаточно изучена. Существует пробел в знаниях о природе, частоте и профилях антимикробной устойчивости бактериальных патогенов в нынешней пандемии COVID-19.

Цель исследования — описать видовой спектр микроорганизмов у пациентов госпиталя COVID-19 на базе многопрофильного федерального медицинского учреждения.

Материалы и методы. Получены и обработаны клинические образцы (кровь, отделяемое нижних дыхательных путей, моча, прочие биологические материалы) пациентов с COVID-19, находившихся на лечении в условиях госпиталя COVID-19 на базе многопрофильного федерального медицинского учреждения.

Результаты. В бактериологическую лабораторию поступила 1821 проба биоматериалов от 452 пациентов, микроорганизмы выделены из 620 (38,0%) проб. Большая часть биоматериала была представлена кровью — 35,9% и отделяемым нижних дыхательных путей — 31,7%. В структуре микроорганизмов доминировали *Candida albicans* — 19,7%, *Staphylococcus aureus* — 10,2%, *Klebsiella pneumoniae* — 10,1%, *Enterococcus faecalis* — 7,9%. В начале периода работы госпиталя наиболее часто идентифицируемыми микроорганизмами были *S. aureus* и *Haemophilus influenzae* — 19,7 и 7,9% соответственно, в то время как в заключительном периоде произошла смена спектра микроорганизмов на нозокомиальные ESKAPE-патогены с множественной лекарственной устойчивостью: в структуре доминировал *Acinetobacter baumannii* — 24,3%. Потребление антибиотиков в стационаре выросло с 18,3 DDD/100 пациенто-дней в 2019 г. до 28,8 DDD/100 пациенто-дней в 2020 г.

Заключение. Выявлена значимая колонизация различных локусов пациентов с COVID-19 грибами рода *Candida*. Произошла смена микробного спектра возбудителей инфекций от внебольничных (*H. influenzae* и *S. pneumoniae*) до нозокомиальных ESKAPE-патогенов с множественной лекарственной устойчивостью. Значимо возросло потребление антибиотиков.

Ключевые слова: COVID-19; антимикробные препараты; антибиотикорезистентность; бактериальные осложнения; колонизация; потребление антибиотиков.

Как цитировать

Петрова Л.В., Миронов А.Ю., Гусаров В.Г., Камышова Д.А., Хакулова А.Э., Замятин М.Н., Суранова Т.Г. Видовой спектр микроорганизмов, выделенных у пациентов госпиталя COVID-19 многопрофильного федерального медицинского учреждения // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2021. Т. 26, № 6. С. 270–282. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID109205>

DOI: <https://doi.org/10.17816/EID109205>

Etiological structure of infectious complications and microbial colonization in patients of COVID-19 hospital of a multidisciplinary federal medical institution

Lyudmila V. Petrova^{1, 2}, Andrey Yu. Mironov^{2, 3}, Vitaly G. Gusarov¹, Daria A. Kamyshova¹, Alina E. Khakulova¹, Mikhail N. Zamyatin¹, Tatyana G. Suranova³

¹ National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

² Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G.N. Gabrichevsky, Moscow, Russian Federation

³ Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Despite the proven importance of secondary bacterial infections influencing the severity of viral respiratory diseases, their etiology is still not well understood. There is a gap in knowledge about the nature, frequency, and antimicrobial resistance profiles of bacterial pathogens in the current COVID-19 pandemic.

AIM: To describe the species spectrum of microorganisms in patients of the COVID-19 Hospital on the basis of a multidisciplinary federal medical institution.

MATERIALS AND METHODS: Clinical samples (blood, lower respiratory tract discharge, urine, other biological materials) from patients with COVID-19 who were treated at the COVID-19 Hospital at a multidisciplinary federal medical institution were obtained and processed.

RESULTS: The bacteriological laboratory received 1821 samples of biomaterial from 452 patients, microorganisms were isolated from 620 (38.0%) samples. Most of the biomaterial was represented by blood — 35.9% and discharge from the lower respiratory tract — 31.7%. The structure of microorganisms was dominated by *Candida albicans* — 19.7%, *Staphylococcus aureus* — 10.2%, *Klebsiella pneumoniae* — 10.1%, *Enterococcus faecalis* — 7.9%. At the beginning of the period of operation of the Hospital, the most frequently identified microorganisms were *S. aureus* and *Haemophilus influenzae* — 19.7% and 7.9%, respectively, while in the final period there was a change in the spectrum of microorganisms to nosocomial ESKAPE -pathogens with multiple drug resistance, the structure was dominated by *Acinetobacter baumannii* — 24.3%. Antibiotic consumption in the hospital increased from 18.3 DDD/100 patient days in 2019 to 28.8 DDD/100 patient days in 2020.

CONCLUSION: Significant colonization of various loci of patients with COVID-19 by fungi of the genus *Candida* was revealed. There has been a change in the microbial spectrum of infectious agents from community-acquired (*H. influenzae* and *S. pneumoniae*) to nosocomial ESKAPE pathogens with multiple drug resistance. The consumption of antibiotics has increased significantly.

Keywords: COVID-19; antimicrobials; antibiotic resistance; bacterial complications; colonization; antibiotic consumption.

To cite this article

Petrova LV, Mironov AY, Gusarov VG, Kamyshova DA, Khakulova AE, Zamyatin MN, Suranova TG. Etiological structure of infectious complications and microbial colonization in patients of COVID-19 hospital of a multidisciplinary federal medical institution. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2021;26(6):270–282. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID109205>

Received: 05.07.2022

Accepted: 11.08.2022

Published: 08.09.2022

ОБОСНОВАНИЕ

В декабре 2019 г. в больницы г. Ухань (провинция Хубэй, Китай) были госпитализированы несколько пациентов со случаями атипичной пневмонии. Всемирной организацией здравоохранения болезнь названа COVID-19. Заболевание COVID-19 может проявляться как бессимптомно, так и пневмонией от лёгкой до тяжёлой степени течения [1].

К осложнениям COVID-19 относятся острый респираторный дистресс-синдром, анемия, острая сердечная недостаточность, вторичные инфекции. Возбудителями, выделенными у тяжелобольных с вторичными инфекциями, являются *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Aspergillus flavus*, *Candida glabrata*, *Candida albicans*. Риск летального исхода значительно возрастает у пожилых людей, страдающих ожирением, и пациентов с сопутствующими заболеваниями. Основными причинами смерти являются тяжёлая пневмония с дыхательной недостаточностью и септический шок [2].

Длительная госпитализация при тяжёлых формах COVID-19 предрасполагает к развитию инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП). Несмотря на доказанную важность вторичных бактериальных инфекций, влияющих на тяжесть вирусных респираторных заболеваний, их этиология всё ещё недостаточно изучена. Существует пробел в знаниях о природе, частоте и профилях антимикробной устойчивости бактериальных патогенов в нынешней пандемии [3].

В связи с этим многократно возрастают затраты на лечение пациентов с COVID-19, особенно в плане антибактериальной терапии, поскольку во многих случаях назначение антимикробных препаратов (АМП) идёт без соблюдения правил и рекомендаций по их рациональному применению, что впоследствии приводит к формированию штаммов с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ).

Цель исследования — описать видовой спектр микроорганизмов у пациентов госпиталя COVID-19 на базе многопрофильного федерального медицинского учреждения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе госпиталя COVID-19, который был развёрнут и функционировал на территории главного хирургического корпуса многопрофильного стационара ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» Минздрава России (Центр) с 3 апреля по 2 июля 2020 г., проведено ретроспективное наблюдательное исследование оценки видовой спектра микроорганизмов, выделенных от пациентов госпиталя, и их чувствительности к АМП.

Количество коек в госпитале составляло 280, из них 33 — реанимационные. За время функционирования госпиталя пролечено 1149 пациентов, из них 154 (13,4%) — в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Среди пациентов большинство было старше 50 лет (772; 67,2%). Средний возраст женщин — 61,3 года,

мужчин — 54,6 года. Летальность среди пролеченных — 4,3% (50 умерших). Количество женщин с летальным исходом — 27, средний возраст — 72,9 года; мужчин с летальным исходом — 23, средний возраст — 70,9 года.

С целью профилактики распространения новой коронавирусной инфекции в «чистые» корпуса стационара в госпитале была организована отдельная бактериологическая лаборатория для исследования биоматериала, потенциально содержащего патогенные биологические агенты II–IV группы патогенности. Выделена зона приёма биоматериала, зона первичного посева, зона работы с культурами микроорганизмов. Организован электронный документооборот [медицинская лабораторная система (МИС) и лабораторная информационная система (ЛИС): регистрация, лабораторный журнал, автоматическая передача данных в ЛИС, МИС] без распечатывания бумажных носителей.

Для анализа данных использованы информационные ресурсы: МИС MS Clinic, ЛИС AlfaLab, Microsoft Office Excel 2010, AMRcloud (AntiMicrobial Resistance Cloud) — онлайн-платформа для анализа и обмена данными антибиотикорезистентности [4].

Отбор, хранение и транспортировка биологического материала в зависимости от его вида осуществлялась в коммерческих транспортных средах: ESwab™ 480 фирмы COPAN, Италия; BacT/Alert FA PLUS и BacT/Alert FN PLUS фирмы bioMérieux, Франция. Посев биологического материала производился на коммерческие плотные и жидкие питательные среды — готовые питательные среды 000 «ЦФГС», сухие питательные среды фирмы bioMérieux, Франция, и Bio-Rad, Франция.

Идентификация и определение чувствительности микроорганизмов производились при помощи автоматического бактериологического анализатора VITEK 2 Compact фирмы bioMérieux SA, Франция, диско-диффузионным методом (использовались диски с АМП фирмы Bio-Rad Laboratories, Inc., Франция) и методом градиентной диффузии с использованием коммерческих наборов фирмы bioMérieux SA, Франция. Инкубация крови на стерильность осуществлялась на автоматическом анализаторе культур BacT/Alert 3D 60 фирмы bioMérieux SA, Франция. Также использовано прочее дополнительное оборудование и реактивы для создания оптимальных условий культивирования — микроаэрофильных и анаэробных условий (ГазПак, BD). Интерпретация чувствительности осуществлялась согласно актуальным критериям EUCAST [5].

В связи с тем, что *Acinetobacter baumannii* в большом количестве выделялся от пациентов госпиталя в июне 2020 г., а к этому месяцу нарастал дефицит некоторых реагентов и расходных материалов (карты для определения чувствительности и диски с АМП), было принято решение в качестве маркерного карбапенема использовать диск с имипенемом, для аминогликозидов — диск с гентамицином.

Анализу подверглись все пробы биоматериала от пациентов с бактериальными осложнениями и подозрением на них, доставленного на исследование в бактериологическую

лабораторию за исследованный период. В ходе исследования выявлено, что из 420 поступивших проб мокроты 188 не соответствовали критериям оценки качества пробы (слюна) и не подвергались дальнейшему исследованию. Таким образом, на микробиологическое исследование направлено 1633 пробы, микроорганизмы выделены из 620 (38,0%), 1013 проб роста не дали.

Тестирование чувствительности к АМП не выполняли в случае наличия известной природной резистентности конкретного возбудителя за исключением ампициллина при определении чувствительности к *Enterococcus faecium*.

Статистические методы

Нормальность распределения количественных признаков определяли с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. При описании данных для абсолютных величин, имеющих нормальное распределение, использовано среднее значение (m), качественные признаки представлены в виде абсолютных и относительных частот — n (%).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В бактериологическую лабораторию госпиталя за весь период его функционирования поступила 1821 проба биоматериала от 452 пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Наибольшее количество заявок на микробиологическое исследование поступило из ОРИТ (72%), где находились тяжелобольные с осложнёнными инфекциями нижних дыхательных путей (НДП), присоединившимися бактериальными пневмониями и другими инфекционными осложнениями. Инфекционные отделения

направили в лабораторию 1/4 всех заявок на микробиологическое исследование. Структура поступившего биологического материала, в котором определялся рост, представлена в табл. 1.

Большую часть поступившего на исследование биоматериала составила кровь 35,9%, что объясняется правилами взятия биоматериала, изложенными в протоколе эмпирической антимикробной терапии Центра: каждый первичный посев из предполагаемого очага инфекции должен сопровождаться взятием крови на гемокультуру. На втором месте по частоте исследования было отделяемое НДП (бронхоальвеолярный лаваж + мокрота) — 31,7%, так как наиболее частым осложнением при COVID-19 являлась бактериальная пневмония [6], на третьем месте среди доставленного биоматериала была моча — 15,6%.

Наибольшее количество положительных высевок пришлось на отделяемое НДП — составило 64,3% и мочи — 55,9%, положительные высевы из крови составили 13,3% (табл. 1).

Тройку лидеров в спектре микроорганизмов, выделенных у пациентов госпиталя, составили *C. albicans* — 19,7%, *S. aureus* — 10,2%, *K. pneumoniae* — 10,1%. Прочие виды микроорганизмов представлены в табл. 2.

Как следует из табл. 2, у пациентов с COVID-19 преобладали грамотрицательные микроорганизмы, их доля составила 38,8% среди всех выявленных патогенов. Данное преобладание могло быть обусловлено тяжестью состояния пациентов и потребностью в искусственной вентиляции лёгких, о чём также свидетельствуют данные литературы [7]. Это же влияло и на спектр выявляемых микроорганизмов — преобладание ESKAPE-патогенов [8].

Таблица 1. Исследованный биологический материал от пациентов госпиталя COVID-19

Table 1. Investigated biological material from COVID-19 hospital patients

Биологический материал	Общее количество		Из них есть рост	
	n	%	n	% от общего количества
Кровь	586	35,9	78	13,3
Нижние дыхательные пути, из них:	518	31,7	333	64,3
— бронхоальвеолярный лаваж	286	55,2	206	72,0
— мокрота	232	44,8	127	54,7
Моча	254	15,6	142	55,9
Центральный венозный катетер	131	8,0	24	18,3
Кал на дисбактериоз	75	4,6	5	6,7
Раневой материал	45	2,8	22	48,9
Отделяемое половых органов	13	0,8	8	61,5
Содержимое желудочно-кишечного тракта	6	0,4	6	100,0
Асцитическая жидкость	4	0,2	1	25,0
Ногтевые пластинки	1	0,1	1	100,0
ИТОГО	1633	100	620	38,0

Таблица 2. Видовой спектр микроорганизмов у пациентов госпиталя COVID-19**Table 2.** Species spectrum of microorganisms in COVID-19 hospital patients

Микроорганизмы	Общее количество		У пациентов с летальным исходом	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	% от общего количества
<i>Candida albicans</i>	170	19,7	66	38,8
<i>Staphylococcus aureus</i>	88	10,2	19	21,6
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	87	10,1	18	20,7
<i>Enterococcus faecalis</i>	68	7,9	18	26,5
<i>Escherichia coli</i>	54	6,3	13	24,1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	52	6,0	14	26,9
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	51	5,9	13	25,5
<i>Haemophilus influenzae</i>	45	5,2	4	8,9
<i>Candida glabrata</i>	40	4,6	16	40,0
<i>Enterococcus faecium</i>	37	4,3	13	35,1
<i>Acinetobacter baumannii</i>	33	3,8	15	45,5
<i>Candida krusei</i>	28	3,3	9	32,1
<i>Proteus mirabilis</i>	27	3,2	8	29,6
<i>Enterobacter cloacae</i>	11	1,3	1	9,1
Другие виды <i>Candida</i>	22	2,5	7	31,8
Прочие грамположительные	24	2,8	7	29,2
Прочие грамотрицательные	25	2,9	3	12,0
ИТОГО	862	100	244	—

Грамположительные микроорганизмы выделены в 31,1% случаев. Значительная доля *Staphylococcus epidermidis* (5,9%) в большей мере связана с его выделением из проб крови, при этом в большинстве случаев микроорганизм выделен только в одной пробе крови, и данное состояние чаще расценивалось как контаминация, но всегда требовало сопоставления с клинической картиной [9].

Грибы рода *Candida* выделялись в 30,1% среди всего спектра микроорганизмов, что кардинально отличало этиологическую структуру госпиталя от таковой в стационаре Центра в доковидный период.

У пациентов с неблагоприятным исходом спектр микроорганизмов характеризовался преобладанием *Candida spp.*, неферментирующих грамотрицательных бактерий (НГОВ), *E. faecium* и некоторых представителей порядка *Enterobacterales*. Данные микроорганизмы являются возбудителями тяжёлых ИСМП, в том числе НДП [10].

Видовой спектр патогенов в динамике по месяцам представлен на рис. 1.

В апреле 2020 г., в период открытия и заполнения госпиталя, основным контингентом были пациенты, поступившие по скорой помощи из дома. Закономерно, что наиболее часто идентифицируемыми микроорганизмами были *S. aureus* и *H. influenzae* — 19,7 и 7,9% соответственно (без

учёта колонизации *Candida spp.*, являющейся особенностью пациентов с COVID-19). Довольно часто высевались такие внебольничные микроорганизмы, как *Streptococcus pneumoniae* — 2,6%, *Escherichia coli* — 6,6%. Тем не менее уже в тот период *Pseudomonas aeruginosa* высевалась из различных локусов у пациентов госпиталя в 9,2% случаев. При анализе данных медицинской документации выявлено, что *P. aeruginosa* идентифицирована в апреле 2020 г. у 7 пациентов в 12 пробах различных биоматериалов, лишь у двух пациентов *P. aeruginosa* обладала МЛУ. При этом у 6 пациентов имели место факторы риска хронической колонизации *P. aeruginosa*, среди них хронические заболевания лёгких (хроническая обструктивная болезнь лёгких, хронический бронхит, буллёзная эмфизема лёгких), сахарный диабет, гемобластозы. Эти же сопутствующие заболевания являются факторами риска тяжёлого течения COVID-19, что и потребовало экстренной госпитализации пациентов, в том числе в реанимационное отделение.

В мае 2020 г. по мере увеличения числа длительно лежащих пациентов, в том числе в ОПИТ, зафиксировано появление других возбудителей ESKAPE, в частности *A. baumannii* — 3,9% и *E. faecium* — 4,7%, при этом отмечено снижение доли высево *P. aeruginosa* до 2,3% и *S. aureus* до 7,0%. Также увеличилось представительство *K. pneumoniae* с 6,6 до 10,9%.

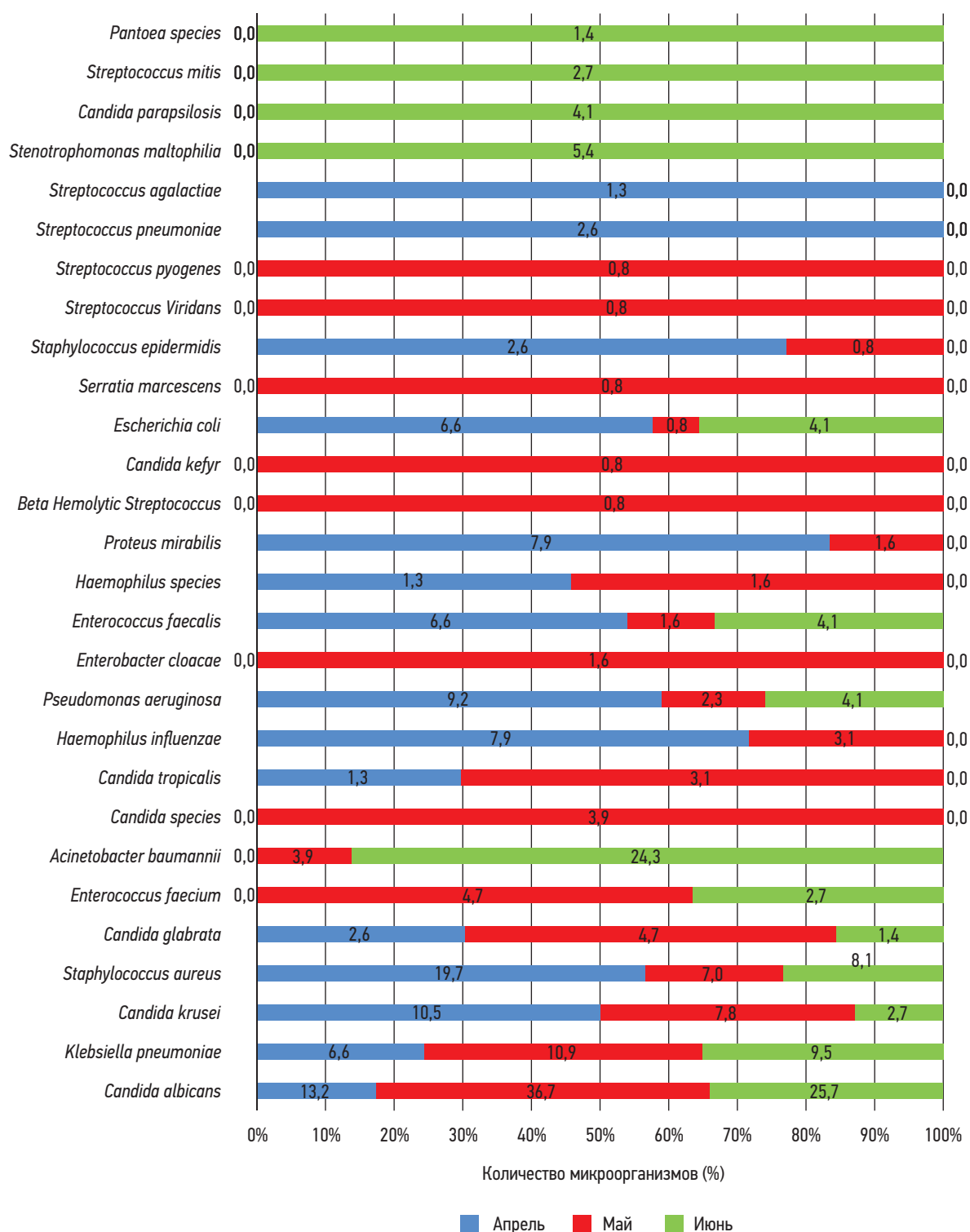


Рис. 1. Видовой спектр патогенов у пациентов госпиталя в динамике по месяцам 2020 г.

Fig. 1. The species spectrum of pathogens in hospital patients in dynamics by months. 2020.

Далее, в июне 2020 г. приоритетным, самым часто выделяемым патогеном стал *A. baumannii* — 24,3%. Отмечено появление *Stenotrophomonas maltophilia* — 5,4%. Выявление данных микроорганизмов можно объяснить тем, что в основном в июне в госпитале находились длительно

лежащие и переведённые из других стационаров пациенты. Всё это можно охарактеризовать как закономерную смену микробного спектра с внебольничного на нозокомиальный, обусловленную объективными факторами: степень тяжести и длительность пребывания пациентов

в ОРИТ; рост использования инвазивных устройств; высокая интенсивность работы персонала, снижающая приверженность к соблюдению мероприятий инфекционного контроля и др.

Для решения второй задачи по определению уровня резистентности основных бактериальных патогенов, обладающих значимым потенциалом развития МЛУ, были проанализированы данные, полученные от пациентов с COVID-19, находившихся в ОРИТ.

От 98 пациентов ОРИТ было выделено 600 микроорганизмов. Самыми часто выделяемыми микроорганизмами были *K. pneumoniae* — 65 (10,8%), *E. faecalis* — 47 (7,8%), *S. aureus* — 44 (7,3%), *P. aeruginosa* — 37 (6,2%), *A. baumannii* — 33 (5,5%), *E. faecium* — 33 (5,5%) и *E. coli* — 32 (5,3%).

Уровень резистентности приоритетных патогенов порядка *Enterobacterales* (*K. pneumoniae* и *E. coli*) и НГОВ (*A. baumannii* и *P. aeruginosa*) за весь период функционирования госпиталя показан на рис. 2.

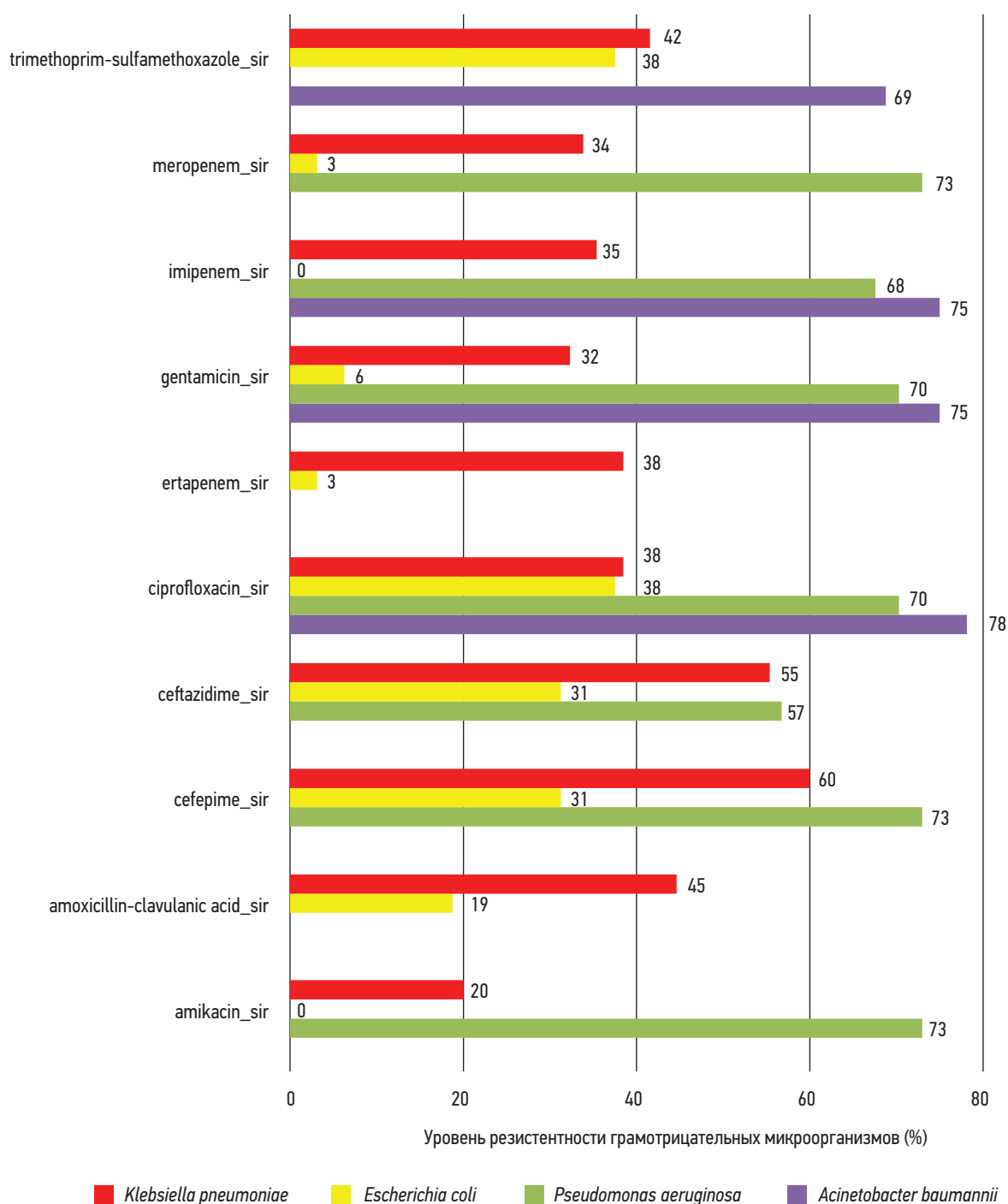


Рис. 2. Уровень резистентности к антимикробным препаратам приоритетных грамотрицательных микроорганизмов у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии госпиталя.

Fig. 2. The level of antimicrobial resistance of priority gram-negative microorganisms in patients of the intensive care unit of the hospital.

Наибольшую активность *in vitro* в отношении *K. pneumoniae* продемонстрировал амикацин: доля резистентности составила 20%. Сниженную активность показали карбапенемы: доля устойчивых штаммов для меропенема составила 34%, имипенема — 35%, эртапенема — 38%. Ещё более низкой активностью обладали цефалоспорины III–IV поколений: доля резистентности к цефтазидиму составила 55%, к цефепиму — 60%. Ципрофлоксацин как индикаторный АМП для группы фторхинолонов был неактивен в 38% случаев. Уровень резистентности к защищённым аминопенициллинам (амоксациллин/клавулановая кислота) составил 45%. Устойчивость к триметоприму/сульфаметоксазолу была на уровне 42%.

У *E. coli* резистентности к амикацину не наблюдалось, в отличие от *K. pneumoniae*. Активность карбапенемов оставалась на высоком уровне: доля устойчивых изолятов для меропенема составила 3%, имипенема — 0%, эртапенема — 3%, что в настоящее время закономерно для данного возбудителя. Более низкую активность продемонстрировали цефалоспорины III–IV поколений: доля резистентных штаммов для цефтазидима и цефепима составила по 31%. Изоляты, устойчивые к ципрофлоксацину, встречались в 38% случаев, данный показатель был сравним с таковым для *K. pneumoniae*. Уровень резистентности к амоксициллину/клавуланату составил 19%, к триметоприму/сульфаметоксазолу — 38%, это также соответствовало данным для *K. pneumoniae*.

Отмечен высокий уровень устойчивости *P. aeruginosa* ко всем классам АМП: доля нечувствительных штаммов к карбапенемам и аминогликозидам достигала 70–73%: резистентность к имипенему составила 68%, меропенему — 73%, гентамицину — 70%, амикацину — 73%. Такую же низкую активность продемонстрировали цефалоспорины IV поколения: доля устойчивых изолятов для цефепима составила 73%. К цефтазидиму (антисинегнойный цефалоспорин III поколения) сохранилась более высокая чувствительность по сравнению с цефепимом: выявлено 57% резистентных штаммов. Доля устойчивых штаммов к ципрофлоксацину как антисинегнойному препарату группы фторхинолонов была на уровне 70%.

Возможность выбора терапии инфекций, вызванных *A. baumannii*, была катастрофически ограниченной, поскольку данный патоген характеризовался одним из наиболее высоких показателей резистентности ко всем классам АМП, которые могут быть использованы в лечении. Уровень устойчивости к триметоприму/сульфаметоксазолу достигал 69%, к ципрофлоксацину — 78%. Ещё более низкую активность продемонстрировали имипенем и гентамицин: доля нечувствительных изолятов составила по 75% к каждому препарату.

Уровень резистентности приоритетных грамположительных микроорганизмов *S. aureus*, *E. faecalis* и *E. faecium* за весь период функционирования госпиталя показан на рис. 3.

Среди грамположительной микрофлоры не зафиксировано случаев устойчивости к линезолиду, также не выявлено штаммов, резистентных к ванкомицину, среди *S. aureus* и *E. faecalis*. Доля VRE составила 24% среди всех изолятов *E. faecium*. Данный возбудитель также демонстрировал высокую долю резистентности к фторхинолонам: к ципрофлоксацину — до 55%, при этом к левофлоксацину — 36%. Относительно высокую активность *E. faecium* показал к аминогликозидам: доля нечувствительных штаммов к гентамицину составила 33%.

У *E. faecalis* не отмечалось устойчивости к ампициллину, что соответствует диагностическим фенотипическим признакам. Уровень резистентности к фторхинолонам (ципрофлоксацин и левофлоксацин) относительно низкий — 28%. Чувствительность к аминогликозидам (гентамицин) была на достаточно высоком уровне — до 80%.

Доля MRSA среди всех выделенных *S. aureus* составила 25%. Резистентность к клиндамицину была на уровне 16%, эритромицину — 14%, ципрофлоксацину — 9%, гентамицину — 7%.

ОБСУЖДЕНИЕ

В данной работе описан видовой спектр микроорганизмов у пациентов с COVID-19, находившихся на лечении в условиях госпиталя, функционировавшего на базе многопрофильного стационара федеральной медицинской организации. В первый месяц госпитализации выявлялись преимущественно внебольничные патогены, такие как *H. influenzae*, *S. aureus*, *S. pneumoniae*, которые характеризовались практически полной чувствительностью ко всем классам АМП. По мере увеличения сроков госпитализации пациентов госпиталя, а также длительности эпидемии в Москве у пациентов всё чаще стали выявляться характерные внутрибольничные патогены, относящиеся к ESKAPE-группе: *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *E. faecium*, *S. aureus* (MRSA), с соответствующей резистентностью к маркерным АМП. Выявленный спектр возбудителей в основном соответствует данным литературы, грамотрицательные палочки, такие как *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, относятся к возбудителям вторичных инфекций при COVID-19 [2], а *E. faecalis* и *E. coli* являются наиболее распространёнными возбудителями инфекций мочевыводительного тракта [11].

В течение всего периода работы госпиталя обращала на себя внимание значимая колонизация различных локусов пациентов грибами рода *Candida*, довольно высокой была и летальность у пациентов с микотической колонизацией (см. табл. 2). По данным авторов, не исключается, что грибы рода *Candida* могут вызывать тяжёлые микотические поражения у пациентов с новой коронавирусной инфекцией [2]. Однако в госпитале

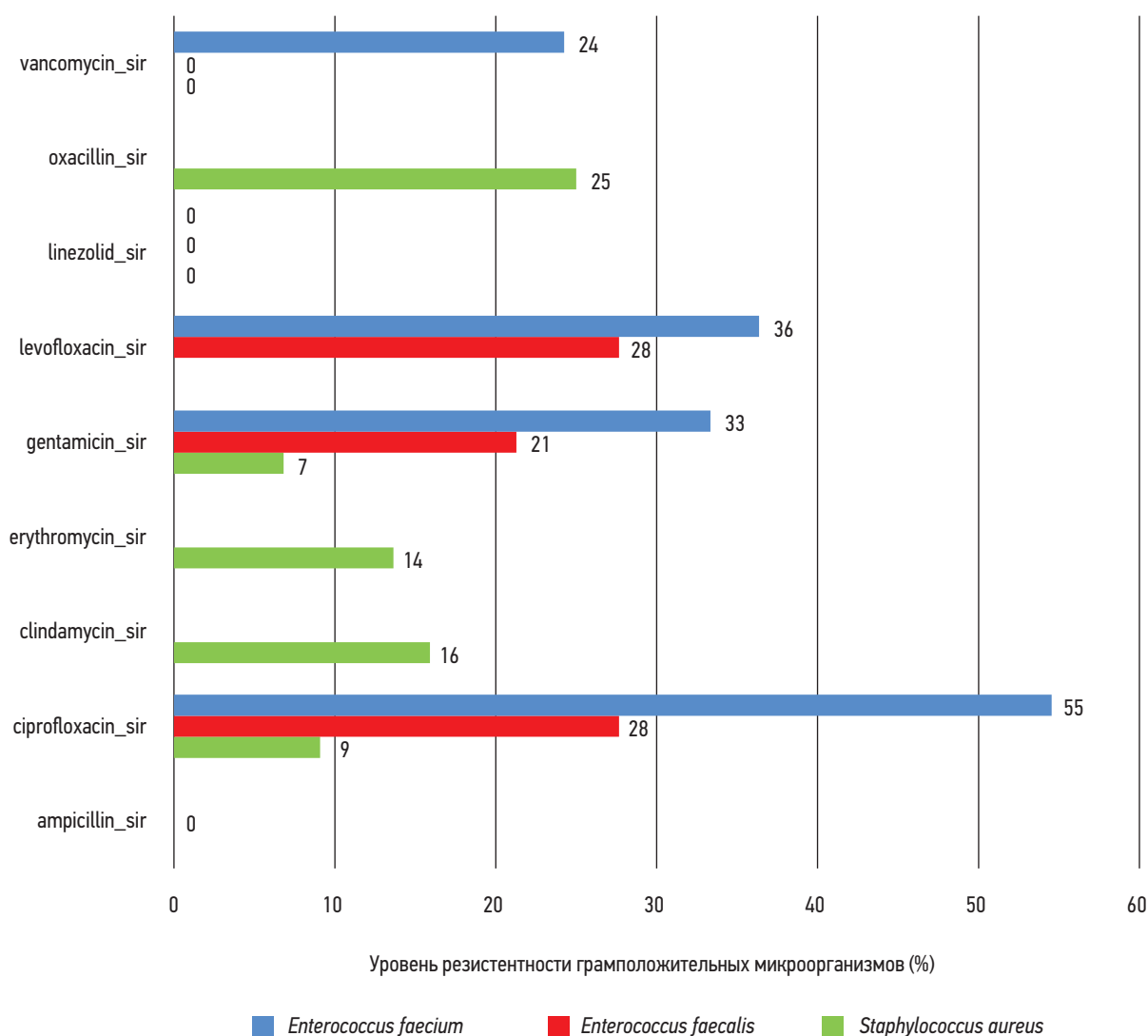


Рис. 3. Уровень резистентности к антимикробным препаратам приоритетных грамположительных микроорганизмов у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии госпиталя.

Fig. 3. The level of antimicrobial resistance of priority gram-positive microorganisms in patients of the intensive care unit of the hospital.

было зафиксировано лишь два случая кандидемии у одного пациента, случай закончился летальным исходом. Безусловно, такая распространённая колонизация *Candida spp.* у пациентов с COVID-19 может свидетельствовать о серьёзных изменениях в различных звеньях иммунитета, что отражалось на общей склонности к вторичным инфекционным осложнениям, в том числе и на развитии других микотических инвазий, в частности аспергиллёза. Только в течение июня 2020 г. в госпитале выявлены пять пациентов с инвазивным лёгочным аспергиллёзом.

Представляет интерес сравнение микробиологической структуры госпиталя и стационара Центра в период до пандемии COVID-19. Так, по результатам внедрения стратегии контроля антимикробной терапии

(СКАТ), в Центре в 2018 г. сохранялась устойчивая тенденция к снижению распространённости *P. aeruginosa* (с 9,7 до 4,2%; $p < 0,0001$), *A. baumannii* (с 7 до 0,7%; $p < 0,0001$) и *K. pneumoniae* (с 15,1 до 6,9%; $p < 0,0001$) в сравнении с 2012 г. [10]. Эти бактерии обладают наибольшим потенциалом антибиотикорезистентности и представляют серьёзную проблему в плане выбора эффективной стартовой и целенаправленной АМТ в большинстве стационаров по всему миру. Данные возбудители (в частности, НГОб) хорошо выживают во внешней среде стационара и считаются санитарно-показательными в отношении эффективности системы инфекционного контроля в лечебном учреждении. Напротив, за короткий период функционирования госпиталя отмечен катастрофический рост распространён-

ности штаммов НГОВ (в большей степени *A. baumannii* и *S. maltophilia*), а также *K. pneumoniae* с практически полным вытеснением ими внебольничных микроорганизмов (см. рис. 1).

Другой вопрос касается изменения уровня антибиотикорезистентности. В ходе реализации СКАТ в стационаре Центра достигнуто существенное уменьшение распространённости штаммов, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра, среди *K. pneumoniae* с 79,3 до 54,3%; $p < 0,00001$, *E. coli* с 33,7 до 24,1%; $p < 0,01$, а также доли изолятов грамотрицательных микроорганизмов, резистентных к карбапенемам, с 32,4 до 16,0%; $p < 0,0001$. Уменьшение представительства потенциальных возбудителей ESKAPE, а также снижение уровня антибиотикорезистентности могло быть результатом влияния нескольких факторов: эффективные санитарно-профилактические мероприятия, рациональная антибактериальная терапия пациентов и, как следствие, качественное изменение микробиоты стационара. Следует отметить, что все указанные изменения сопровождались и значимым снижением общего потребления АМП в стационаре с 52,2 DDD/100 пациенто-дней в 2011 г. до 18,2 DDD/100 пациенто-дней в 2018 г. [10]. Доля резистентных возбудителей, выделенных от пациентов ОРИТ стационара в 2018 г., оставалась на довольно высоком уровне. Это касалось в первую очередь грамотрицательных бактерий: устойчивость *K. pneumoniae* к меропенему — 48,7%, к цефепиму — 78,2%; *P. aeruginosa* к меропенему — 70,3%, к амикацину — 61%; *A. baumannii* к меропенему — 88,5%. Среди грамположительных микроорганизмов в ОРИТ доля MRSA составила лишь 6,8% от всех штаммов *S. aureus*, а изолятов VRE в 2018 г. не было зарегистрировано. Отметим, что в доковидный период в ОРИТ возбудители с МЛУ выделялись почти исключительно от длительно госпитализированных пациентов с осложнённым течением основного заболевания, после хирургических вмешательств, с множественной органной дисфункцией. Другой особенностью была крайне незначительная распространённость потенциальных ESKAPE-патогенов в ОРИТ: например, за весь 2018 г. от пациентов ОРИТ выделено лишь 26 штаммов *A. baumannii* и 76 штаммов *P. aeruginosa*.

В противопоставление плановому периоду работы стационара в течение трёх месяцев работы госпиталя отмечен взрывной рост антибиотикорезистентности в ОРИТ, в первую очередь за счёт увеличения доли штаммов грамотрицательных нозокомиальных микроорганизмов, устойчивых к карбапенемам и другим группам АМП, а также за счёт существенного прироста частоты выделения MRSA и VRE. Все эти изменения реализовались за очень короткий промежуток времени при условиях, когда заполнение госпиталя происходило почти исключительно амбулаторными пациентами, и большинство из них не были подвергнуты каким-либо хирургическим вмешательствам. Немаловажным фактором, повлиявшим на распространение

возбудителей с МЛУ в госпитале, были переводы из других госпиталей тяжелобольных новой коронавирусной инфекцией, имевших колонизацию или инфекцию, вызванную возбудителями ESKAPE. Описанная тенденция касалась не только госпиталя, но и большинства лечебных учреждений как в Российской Федерации, так и за рубежом. Полученные нами результаты в целом совпадают с литературными данными: клинические изоляты *Enterobacterales* от пациентов с COVID-19 имели самую высокую устойчивость к ко-тримоксазолу (74%), пиперациллину (67,5%), цефтазидиму (47,5%), цефепиму (42,5%); при этом все изоляты были чувствительны к амикацину (100%) [12], все штаммы *S. aureus* также были чувствительны к ванкомицину и линезолиду, устойчивый к ванкомицину *E. faecium* регистрировался в 37,5% случаев [3].

Сложившаяся ситуация во многом связана с неконтролируемым нерациональным применением АМП у пациентов с новой коронавирусной инфекцией как в амбулаторной практике, так и в стационарах, о чём также свидетельствуют данные литературы [13, 14]. Госпиталь не стал исключением: по результатам 2020 г., в стационаре Центра произошёл существенный рост потребления АМП — до 28,8 DDD/100 пациенто-дней (рис. 4), который был напрямую связан с работой госпиталя и особенностями течения инфекции COVID-19, сопровождающейся тяжёлой интоксикацией, иммунодефицитом, неспецифичностью клиники бактериальной суперинфекции и необходимостью длительной госпитализации пациентов. Всё это явилось предпосылкой к расширению показаний для назначения АМП. Углублённый анализ показал, что в 2019 г. в ОРИТ Центра, специализирующегося на лечении пациентов с инфекционными осложнениями, доля пациентов, получавших антибиотикотерапию, составляла 45,6%, в то время как в период работы госпиталя она выросла до 69,7%, а среди получавших АМП в среднем одному пациенту назначали три антибиотика, что повлекло за собой закономерное увеличение расходов на АМП в 2020 г. — 43,6 млн руб. по сравнению со штатным 2019 г. — 28,8 млн руб.

Всестороннее изучение структуры и спектра резистентности возбудителей вторичных инфекций при COVID-19 позволяет глубже понять проблему роста антибиотикорезистентности в период пандемии, сократить нерациональное использование АМП в надежде замедлить рост устойчивости к ним, что, безусловно, позитивно повлияет на исходы пациентов с ИСПМ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среди микроорганизмов, выделенных из всех видов биоматериала от пациентов госпиталя, преобладали грамотрицательные палочки — 38,8%, грамположительные кокки — 31,1% и грибы рода *Candida* — 30,1%. Выявлена значимая колонизация различных локусов пациентов с COVID-19 грибами рода *Candida*.

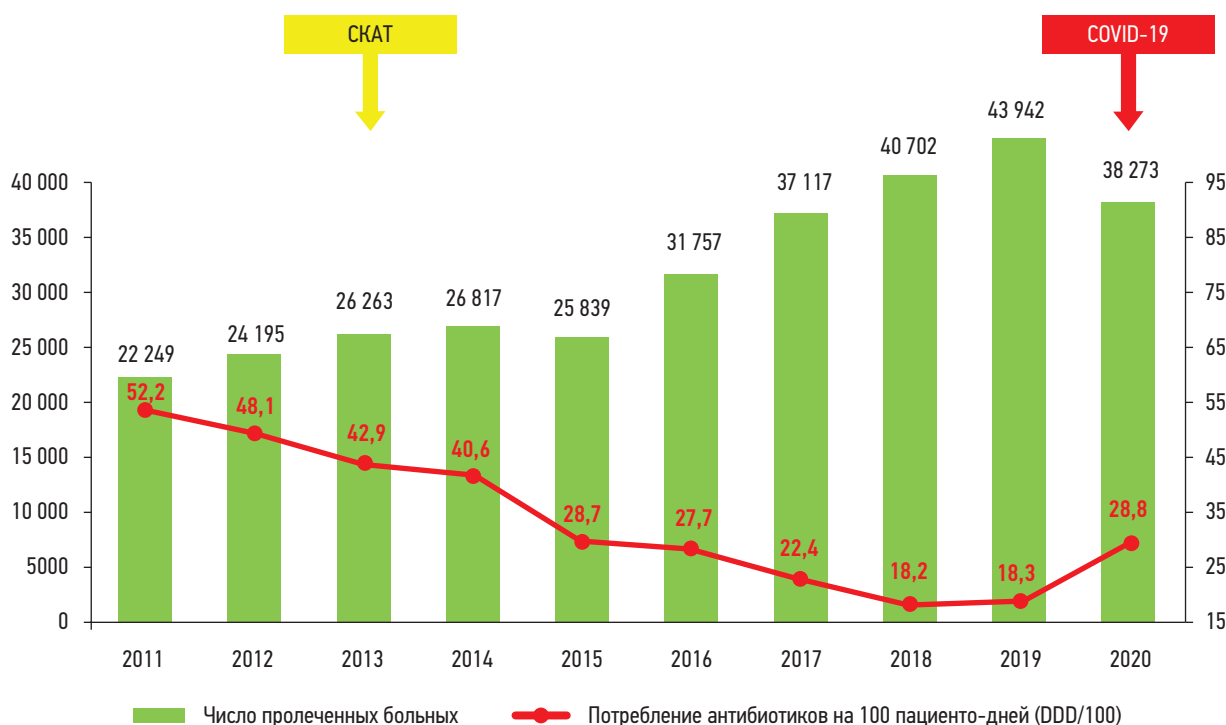


Рис. 4. Динамика общего потребления антимикробных препаратов в стационаре Центра.

Fig. 4. Dynamics of the total consumption of antimicrobial drugs in the hospital of the Center.

В период функционирования госпиталя произошла смена микробного спектра возбудителей инфекций от внебольничных (*S. aureus*, *H. influenzae* и *S. pneumoniae*) до нозокомиальных ESKAPE-патогенов с МЛУ.

Доля устойчивых изолятов *K. pneumoniae* к меропенему составила 34%, отмечен высокий уровень резистентности у *P. aeruginosa* ко всем классам АМП: доля нечувствительных штаммов к карбапенемам и аминогликозидам составила 70–73%, доля *A. baumannii*, устойчивых к имипенему и гентамицину, составила по 75% соответственно.

Среди грамположительной микрофлоры не зафиксировано случаев резистентности к линезолиду. Также не выявлено штаммов *S. aureus* и *E. faecalis*, устойчивых к ванкомицину. Доля VRE среди *E. faecium* составила 24%.

Произошёл существенный рост потребления АМП в стационаре — с 18,3 DDD/100 пациенто-дней в 2019 г. до 28,8 DDD/100 пациенто-дней в 2020 г.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Л.В. Петрова, А.Ю. Миронов — концепция и дизайн исследования; Л.В. Петрова — сбор материала; В.Г. Гусаров, Д.А. Камышова, А.Э. Хакулова, М.Н. Замятин — статистическая обработка данных; Л.В. Петрова, А.Ю. Миронов — написание текста статьи; А.Ю. Миронов, Т.Г. Суранова — редактирование текста статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. L.V. Petrova, A.Yu. Mironov — concept and study design; L.V. Petrova — collection of material; V.G. Gusarov, D.A. Kamysheva, A.E. Khakulova, M.N. Zamyatin — statistical data processing; L.V. Petrova, A.Yu. Mironov — writing the text of the article; A.Yu. Mironov, T.G. Suranova — editing the text of the article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kannan S., Shaik Syed Ali P., Sheeza A., Hemalatha K. COVID-19 (Novel Coronavirus 2019) — recent trends // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020. Vol. 24, N 4. P. 2006–2011. doi: 10.26355/eurrev_202002_20378
2. Sifuentes-Rodríguez E., Palacios-Reyes D. COVID-19: The outbreak caused by a new coronavirus // *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2020. Vol. 77, N 2. P. 47–53. doi: 10.24875/BMHIM.20000039
3. Sharma B., Sreenivasan P., Biswal M., et al. Bacterial coinfections and secondary infections in COVID-19 patients from a tertiary care hospital of northern India: Time to adhere to culture-based practices // *Qatar Med J*. 2021. N 3. P. 62. doi: 10.5339/qmj.2021.62
4. Кузьменков А.Ю., Виноградова А.Г., Трушин И.В., и др. AMRcloud: новая парадигма мониторинга антибиотикорезистентности // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2019. Т. 21, № 2. С. 119–124. doi: 10.36488/cmasc.2019.2.119-124
5. Archive of EUCAST tables and documents [интернет]. [дата обращения: 02.09.2022]. Доступ по ссылке: https://www.eucast.org/ast_of_bacteria/previous_versions_of_documents/.
6. Wang Y., Wang Y., Chen Y., Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures // *J Med Virol*. 2020. Vol. 92, N 6. P. 568–576. doi: 10.1002/jmv.25748
7. Garcia-Vidal C., Sanjuan G., Moreno-García E., et al.; COVID-19 Researchers Group. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study // *Clin Microbiol Infect*. 2021. Vol. 27, N 1. P. 83–88. doi: 10.1016/j.cmi.2020.07.041
8. Boucher H.W., Talbot G.H., Bradley J.S., et al. Bad bugs, no drugs: no ESCAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America // *Clin Infect Dis*. 2009. Vol. 48, N 1. P. 1–12. doi: 10.1086/595011
9. Yu D., Ininbergs K., Hedman K., et al. Low prevalence of bloodstream infection and high blood culture contamination rates in patients with COVID-19 // *PLoS One*. 2020. Vol. 15, N 11. P. e0242533. doi: 10.1371/journal.pone.0242533
10. Карпов О.Э., Гусаров В.Г., Замятин М.Н., и др. Управление антибиотикорезистентностью в стационаре: современные реалии и перспективы // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2020. Т. 22, № 4. С. 277–286. doi: 10.36488/cmasc.2020.4.277-286
11. Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В., и др.; Исследовательская группа «ДАРМИС-2018». Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты многоцентрового исследования «ДАРМИС-2018» // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2019. Т. 21, № 2. С. 134–146. doi: 10.36488/cmasc.2019.2.134-146
12. Martinez-Guerra B.A., Gonzalez-Lara M.F., de-Leon-Civdanes N.A., et al. Antimicrobial Resistance Patterns and Antibiotic Use during Hospital Conversion in the COVID-19 Pandemic // *Antibiotics (Basel)*. 2021. Vol. 10, N 2. P. 182. doi: 10.3390/antibiotics10020182
13. Langford B.J., So M., Raybardhan S., et al. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis // *Clin Microbiol Infect*. 2021. Vol. 27, N 4. P. 520–531. doi: 10.1016/j.cmi.2020.12.018
14. Mirzaei R., Goodarzi P., Asadi M., et al. Bacterial co-infections with SARS-CoV-2 // *IUBMB Life*. 2020. Vol. 72, N 10. P. 2097–2111. doi: 10.1002/iub.2356

REFERENCES

1. Kannan S, Shaik Syed Ali P, Sheeza A, Hemalatha K. COVID-19 (Novel Coronavirus 2019) — recent trends. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(4):2006–2011. doi: 10.26355/eurrev_202002_20378
2. Sifuentes-Rodríguez E, Palacios-Reyes D. COVID-19: The outbreak caused by a new coronavirus. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2020;77(2):47–53. doi: 10.24875/BMHIM.20000039
3. Sharma B, Sreenivasan P, Biswal M, et al. Bacterial coinfections and secondary infections in COVID-19 patients from a tertiary care hospital of northern India: Time to adhere to culture-based practices. *Qatar Med J*. 2021;(3):62. doi: 10.5339/qmj.2021.62
4. Kuzmenkov AYU, Vinogradova AG, Trushin IV, et al. AMRcloud: a new paradigm in monitoring of antibiotic resistance. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2019;21(2):119–124. (In Russ). doi: 10.36488/cmasc.2019.2.119-124
5. Archive of EUCAST tables and documents [Internet]. [cited 2022 Sept 2]. Available from: https://www.eucast.org/ast_of_bacteria/previous_versions_of_documents/.
6. Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *J Med Virol*. 2020;92(6):568–576. doi: 10.1002/jmv.25748
7. Garcia-Vidal C, Sanjuan G, Moreno-García E, et al.; COVID-19 Researchers Group. 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: 10.1016/j.cmi.2020.07.041
8. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, et al. Bad bugs, no drugs: no ESCAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;48(1):1–12. doi: 10.1086/595011
9. Yu D, Ininbergs K, Hedman K, et al. Low prevalence of bloodstream infection and high blood culture contamination rates in patients with COVID-19. *PLoS One*. 2020;15(11):e0242533. doi: 10.1371/journal.pone.0242533
10. Karpov OE, Gusarov VG, Zamyatin MN, et al. Management of antimicrobial resistance in a hospital: current state and future prospects. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2020;22(4):277–286. (In Russ). doi: 10.36488/cmasc.2020.4.277-286
11. Palagin IS, Sukhorukova MV, Dekhnic AV, et al. DARMIS-2018 Study Group. Antimicrobial resistance of pathogens causing community-acquired urinary tract infections in Russia: results of the multicenter study “DARMIS-2018”. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2019;21(2):134–146. (In Russ). doi: 10.36488/cmasc.2019.2.134-146
12. Martinez-Guerra BA, Gonzalez-Lara MF, de-Leon-Civdanes NA, et al. Antimicrobial Resistance Patterns and Antibiotic Use during Hospital Conversion in the COVID-19 Pandemic. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(2):182. doi: 10.3390/antibiotics10020182

13. Langford BJ, So M, Raybardhan S, et al. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(4):520–531. doi: 10.1016/j.cmi.2020.12.018

14. Mirzaei R, Goodarzi P, Asadi M, et al. Bacterial co-infections with SARS-CoV-2. *IUBMB Life.* 2020;72(10):2097–2111. doi: 10.1002/iub.2356

ОБ АВТОРАХ

*** Суранова Татьяна Григорьевна**, к.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3411-1027>;
eLibrary SPIN: 7326-5273; e-mail: suranovatatiana@mail.ru

Петрова Людмила Викторовна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6221-9743>;
eLibrary SPIN: 7042-9620; e-mail: PetrovaLV@pirogov-center.ru

Миронов Андрей Юрьевич, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8544-5230>;
eLibrary SPIN: 9225-1560; e-mail: andy.60@mail.ru

Гусаров Виталий Геннадьевич, д.м.н., доцент;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2900-1459>;
eLibrary SPIN: 9668-5339; e-mail: gusarovvg@pirogov-center.ru

Камышова Дарья Андреевна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3084-9294>;
eLibrary SPIN: 1066-2506; e-mail: d.a.kamyshova@yandex.ru

Хакулова Алина Эдуардовна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1257-8937>;
eLibrary SPIN-код: 3961-2856; e-mail: alina.khakulova@mail.ru

Замятин Михаил Николаевич, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2072-7798>;
eLibrary SPIN: 5228-8664; e-mail: zamyatinmn@yandex.ru

AUTHORS' INFO

*** Tatyana G. Suranova**, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3411-1027>;
eLibrary SPIN: 7326-5273; e-mail: suranovatatiana@mail.ru

Lyudmila V. Petrova;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6221-9743>;
eLibrary SPIN: 7042-9620; e-mail: PetrovaLV@pirogov-center.ru

Andrey Yu. Mironov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8544-5230>;
eLibrary SPIN: 9225-1560; e-mail: andy.60@mail.ru

Vitaly G. Gusarov, MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2900-1459>;
eLibrary SPIN: 9668-5339; e-mail: gusarovvg@pirogov-center.ru

Daria A. Kamyshova;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3084-9294>;
eLibrary SPIN: 1066-2506; e-mail: d.a.kamyshova@yandex.ru

Alina E. Khakulova;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1257-8937>;
eLibrary SPIN-код: 3961-2856; e-mail: alina.khakulova@mail.ru

Mikhail N. Zamyatin, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2072-7798>;
eLibrary SPIN: 5228-8664; e-mail: zamyatinmn@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author