

DOI: <https://doi.org/10.17816/EID646542>

EDN: NFGLOI

Особенности этиологии пневмоний, ассоциированных с вирусом SARS-CoV-2, в Приморском крае

С.А. Сокотун¹, А.О. Михайлов¹, А.И. Симакова¹, Н.Г. Плехова¹, С.Н. Бениова², Е.П. Чиркова², А.А. Савинов², И.О. Белевич¹

¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия;

² Краевая клиническая больница № 2, Владивосток, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Анализ заболеваемости, включая пневмонии, у пациентов с коронавирусной инфекцией представляет большой интерес. Изучение микробного пейзажа мокроты и анализ его чувствительности к антибиотикам позволит назначать лечение с учётом присоединения бактериальной и/или грибковой флоры.

Цель исследования — эпидемиологический анализ заболеваемости коронавирусной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, в Приморском крае за 2021–2023 гг., сравнительный анализ этиологической структуры пневмоний у пациентов с COVID-19 и оценка антибиотикорезистентности микрофлоры нижних дыхательных путей.

Методы. Мы провели ретроспективное когортное исследование на основе архивных материалов ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» (г. Владивосток). В анализ включили 6491 историю болезни пациентов с подтверждённым COVID-19, находившихся на стационарном лечении в период с 2021 по 2023 г. Бактериологический анализ биоматериала проводили с использованием дифференциально-диагностических сред, идентифицировали выделенные патогены с определением антибиотикорезистентности с помощью автоматического бактериологического анализатора BD Phoenix™ M50.

Результаты. Общее число госпитализированных пациентов с коронавирусной инфекцией в Приморском крае и доля пневмоний среди них достигли максимума в 2021 г., с дальнейшим значительным снижением к 2023 г. В 2021 г. пневмонии преимущественно имели вирусную этиологию, и только в трети случаев выявляли микробного возбудителя. В дальнейшем, у пациентов с лабораторно подтверждённым COVID-19 увеличилась частота присоединения бактериальной флоры, а также выросла доля условно-патогенной флоры (*Candida*, *Mycoplasma pneumoniae*). К 2023 г. их доля возросла более чем в 6 раз. Выделенные бактерии были этиологически значимыми и относились к группе ESKAPE. В большинстве случаев их детектировали в монокультуре или в сочетании с дрожжевыми грибами. Анализ микробиоты мокроты показал, что до 2022 г. преобладала грамположительная флора, а в 2023 г. её соотношение с грамотрицательной стало равным. Доля метициллин-резистентных *Staphylococcus aureus* достигла 52,7%, а устойчивых к большинству антибактериальных препаратов — 77,2%. Грамположительные микроорганизмы обладали резистентностью к антибиотикам пенициллинового ряда и фторхинолонам, а грамотрицательные — к цефалоспорином III поколения, фторхинолонам и карбапенемам.

Заключение. В 2021 г. при пневмониях, ассоциированных с вирусом SARS-CoV-2, в мокроте преобладала грамположительная флора, тогда как к 2023 г. увеличилось количество грамотрицательной и условно-патогенной флоры. Наиболее часто встречающиеся грамположительные микроорганизмы чаще всего проявляли устойчивость к пенициллинам и фторхинолонам, а грамотрицательные — к цефалоспорином III поколения, фторхинолонам и карбапенемам. Таким образом, микробный пейзаж мокроты при пневмониях у пациентов с COVID-19 в Приморском крае имеет свои особенности, которые необходимо учитывать при назначении антибактериальной терапии.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция; COVID-19; SARS-CoV-2; микробный пейзаж; лекарственная устойчивость.

Как цитировать:

Сокотун С.А., Михайлов А.О., Симакова А.И., Плехова Н.Г., Бениова С.Н., Чиркова Е.П., Савинов А.А., Белевич И.О. Особенности этиологии пневмоний, ассоциированных с вирусом SARS-CoV-2, в Приморском крае // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2025. Т. 30, № 2. С. 106–115. DOI: 10.17816/EID646542 EDN: NFGLOI

DOI: <https://doi.org/10.17816/EID646542>

EDN: NFGLOI

Features of the Etiology of SARS-CoV-2–Associated Pneumonias in Primorsky Territory

Svetlana A. Sokotun¹, Aleksandr O. Mikhaylov¹, Anna I. Simakova¹, Natalia G. Plekhova¹,
Svetlana N. Beniova², Elena P. Chirkova², Andrey A. Savinov², Ivan O. Belevich¹

¹ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia;

² Regional Clinical Hospital № 2, Vladivostok, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Analysis of morbidity, including pneumonia, among patients with coronavirus disease is of clinical interest. Investigation of the microbial spectrum of sputum and its antibiotic susceptibility may inform treatment strategies, taking into account concomitant bacterial and/or fungal colonization.

AIM: The study aimed to perform an epidemiologic analysis of SARS-CoV-2 infection morbidity in Primorsky territory during 2021–2023, to conduct a comparative analysis of the etiologic structure of pneumonia in patients with COVID-19, and to assess antibiotic resistance of lower respiratory tract microbiota.

METHODS: We conducted a retrospective cohort study based on archived medical records from Regional Clinical Hospital No. 2 (Vladivostok, Russia). The analysis included 6491 medical records of patients with confirmed COVID-19 who were hospitalized from 2021 to 2023. Bacteriological analysis of specimens was performed using differential diagnostic media. Isolated pathogens were identified, and antibiotic resistance was determined with an automated bacteriological analyzer (BD Phoenix™ M50).

RESULTS: The total number of hospitalized patients with COVID-19 in Primorsky territory and the proportion of pneumonia among them peaked in 2021, with a subsequent marked decline by 2023. In 2021, pneumonias were predominantly of viral etiology, and a microbial pathogen was identified in only one-third of cases. Subsequently, in patients with laboratory-confirmed COVID-19, the frequency of bacterial superinfection increased, along with a rise in the proportion of opportunistic microorganisms (including *Candida*, *Mycoplasma pneumoniae*). By 2023, their proportion increased more than sixfold. The isolated bacteria were etiologically significant and belonged to the ESKAPE group. In most cases, they were detected as monocultures or in combination with yeast fungi. Analysis of sputum microbiota showed that gram-positive flora predominated until 2022, whereas by 2023, the gram-positive-to-gram-negative ratio equalized. The proportion of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* reached 52.7%, and strains resistant to most antibacterial agents reached 77.2%. Gram-positive microorganisms exhibited resistance to penicillin antibiotics and fluoroquinolones, whereas gram-negative microorganisms showed resistance to third-generation cephalosporins, fluoroquinolones, and carbapenems.

CONCLUSION: In 2021, sputum from patients with SARS-CoV-2–associated pneumonia was dominated by gram-positive flora, whereas by 2023, the proportion of gram-negative and opportunistic microorganisms increased. The most frequently isolated gram-positive microorganisms were commonly resistant to penicillins and fluoroquinolones, and gram-negative microorganisms were resistant to third-generation cephalosporins, fluoroquinolones, and carbapenems. Thus, the microbial spectrum of sputum in pneumonia among patients with COVID-19 in Primorsky territory has distinctive features that should be considered when selecting antibacterial therapy.

Keywords: coronavirus infection; COVID-19; SARS-CoV-2; microbiota; drug resistance.

To cite this article:

Sokotun SA, Mikhaylov AO, Simakova AI, Plekhova NG, Beniova SN, Chirkova EP, Savinov AA., Belevich IO. Features of the Etiology of SARS-CoV-2–Associated Pneumonias in Primorsky Territory. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2025;30(2):106–115. DOI: 10.17816/EID646542 EDN: NFGLOI

ОБОСНОВАНИЕ

Вирусные пневмонии, ассоциированные с вирусом SARS-CoV-2, обострили многие проблемы практического здравоохранения, включая критерии назначения этиотропной терапии. В Российской Федерации в пандемию коронавирусной инфекции специалисты пересмотрели более 10 редакций клинических рекомендаций по диагностике и лечению этого заболевания [1]. Исследования доказали, что антибиотики неэффективны против пневмоний вирусной этиологии, однако врачи продолжали назначать их пациентам по разным причинам [1]. Применение антибактериальных препаратов требует чёткого обоснования. Для адекватного назначения терапии антибактериальными препаратами при заболевании, вызванном вирусом SARS-CoV-2, необходимо проводить дополнительное обследование, подтверждающее наличие ко-инфекции. Также важно учитывать данные о региональных особенностях микробиоты населения и показатели антибиотикостойчивости [2]. Однако, зачастую антибактериальную терапию назначали без учёта наиболее распространённых грамположительных или грамотрицательных микроорганизмов и их свойств [3]. Серьёзной проблемой стало также повсеместное назначение антибактериальной терапии пациентам с вирусными заболеваниями при отсутствии признаков бактериальной инфекции [4]. Ситуация усугубилась на фоне коронавирусной пандемии из-за массового использования антибактериальных препаратов, в том числе в порядке самолечения без назначения врача. Кроме того, литературные данные указывают на изменение территориального пейзажа сопутствующей микробиоты на фоне продолжающейся коронавирусной инфекции [5].

ЦЕЛЬ

Эпидемиологический анализ заболеваемости коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, в Приморском крае за 2021–2023 гг., сравнительный анализ этиологической структуры пневмоний у пациентов с COVID-19 и оценка антибиотикорезистентности микрофлоры нижних дыхательных путей.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Мы провели ретроспективное когортное исследование на основе архивных материалов инфекционного отделения ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» (г. Владивосток). В исследование включили 6491 историю болезни пациентов с подтверждённой коронавирусной инфекцией (COVID-19), находящихся на стационарном лечении в период с 2021 по 2023 г.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- Мужчины и женщины старше 18 лет, госпитализированные в стационар для лечения;

- Подтверждённая инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, по результатам полимеразной цепной реакции (ПЦР) мазка из рото-/носоглотки;
- Признаки пневмонии по данным компьютерной томографии (КТ), проведённой при поступлении в стационар;
- Течение заболевания средней или тяжёлой степени тяжести;
- Концентрация С-реактивного белка в плазме крови выше 10 мг/л;
- Температура тела $\geq 38^{\circ}\text{C}$;
- Наличие результатов цитологического и микробиологического исследований мокроты с определением антибиотикорезистентности возбудителей;
- Наличие результатов клинического и биохимического анализов крови;
- Назначение стандартной противовирусной и антибактериальной терапии, регламентированной актуальной на тот момент версией временных клинических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению коронавирусной инфекции [6].

Критерии исключения:

- Приём пациентом антибактериальных препаратов в течение шести месяцев до поступления в стационар.

Условия проведения

Исследование провели на базе инфекционного отделения ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» (г. Владивосток).

Продолжительность исследования

Исследование проводили ретроспективно с использованием архивных историй болезни пациентов с подтверждённым COVID-19, находящихся на стационарном лечении в период с 2021 по 2023 гг.

Описание медицинского вмешательства

Материал для микробиологического исследования отбирали у пациентов в течение 48 ч после поступления в стационар. Мокроту исследовали классическим количественным бактериологическим методом, а именно разводили мокроту до титра 10^7 и высевали на дифференциально-диагностические среды для определения спектра основных патогенов. Микоплазмы выявляли с помощью тест-системы «АмплиСенс® *Mycoplasma pneumoniae*» (производство ФБУН ЦНИИЗ, Россия). Легионеллы определяли иммунохроматографическим методом с детекцией легионеллёзного антигена в моче. Для идентификации кислотоустойчивых микобактерий мокроту каждого пациента трижды окрашивали по методу Циля–Нильсена. Все изоляты анализировали с помощью системы BD Phoenix™ M50 (Becton Dickinson, США) для идентификации микроорганизмов и определения чувствительности штаммов к антибиотикам широкого спектра действия. Критерием надёжной видовой идентификации считали

рекомендуемое значение Score $\geq 2,2$. Антибиотикорезистентность оценивали дискодиффузионным методом с интерпретацией результатов в соответствии с рекомендациями EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, версия 8.0). В необходимых случаях дополнительно использовали микробиологический анализатор Vitec 2 Compact (bioMerieux SA, Франция).

Основной исход исследования

Определение частоты и динамики развития пневмонии у пациентов, госпитализированных с подтвержденной коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2, в период с 2021 по 2023 гг.

Дополнительные исходы исследования

Определение этиологической структуры возбудителей бактериальных и грибковых суперинфекций у пациентов с пневмонией на фоне COVID-19. Определение профилей антибиотикорезистентности ведущих бактериальных патогенов, выделенных из мокроты госпитализированных пациентов.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», протокол №2/1 от 01.06.2021. Перед включением в исследование все участники добровольно подписали форму информированного согласия, утвержденную в составе протокола исследования этическим комитетом.

Статистический анализ

Расчёт размера выборки предварительно не проводили.

Для статистического анализа использовали методы описательной статистики с применением программного обеспечения STATISTICA 12.5 (StatSoft, США) и Microsoft Excel 2010 (версия для Windows 10, Microsoft, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты исследования

В исследование включили 6491 историю болезни пациентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией.

Основные результаты исследования

В анализируемый период число госпитализаций в инфекционный стационар изменялось с периодическими подъёмами и снижением (табл. 1), что соответствовало общей эпидемиологической ситуации по коронавирусной инфекции в Российской Федерации и Приморском крае. В 2021 г. наблюдали двухволновой подъём госпитализаций пациентов с коронавирусной инфекцией. Первый подъём пришёлся на зимние месяцы, затем весной число госпитализаций снизилось, а летом и осенью произошёл более значительный рост. Аналогичную динамику отмечали в частоте пневмоний. При этом, среди госпитализированных пациентов более 80% случаев пневмоний диагностировали в июне, ноябре и декабре.

В 2022 г. ситуация изменилась. Во-первых, общее число госпитализированных пациентов уменьшилось. Во-вторых, с весны доля диагностированных пневмоний снизилась до 30–40%, достигнув минимального значения в июле (29,7%). При этом, в конце 2022 г. и в первые месяцы 2023 г. вновь зафиксировали рост числа

Таблица 1. Распределение пациентов с коронавирусной инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, и пациентов с пневмонией

Месяцы	2021 г.			2022 г.			2023 г.		
	COVID-19, абс. ч.	Пневмония		COVID-19, абс. ч.	Пневмония		COVID-19, абс. ч.	Пневмония	
		абс. ч.	%		абс. ч.	%		абс. ч.	%
Январь	240	174	72,5	172	161	93,6	224	142	63,4
Февраль	127	101	79,5	188	142	75,5	272	135	49,6
Март	76	51	67,1	73	63	86,3	269	118	43,9
Апрель	98	67	68,4	130	83	63,8	187	85	45,5
Май	222	164	73,8	76	42	55,2	119	59	49,8
Июнь	254	209	82,3	93	46	49,5	72	41	56,9
Июль	302	234	77,5	202	60	29,7	53	26	49,1
Август	277	217	78,3	252	81	32,1	53	31	58,5
Сентябрь	203	162	79,8	237	86	36,3	137	68	49,6
Октябрь	299	240	80,3	135	69	51,1	166	86	51,8
Ноябрь	324	276	85,2	173	61	35,3	217	114	52,5
Декабрь	217	193	88,9	196	66	33,7	164	57	34,7
Итого	2639	2088	79,1	1919	874	45,5	1933	962	49,8

госпитализированных пациентов с коронавирусной инфекцией, а также увеличение доли пневмоний до 63,4% общего числа госпитализированных. Наибольшее количество госпитализированных пациентов и случаев верифицированных пневмоний зарегистрировали в 2021 г., после чего в 2022–2023 гг. показатели значительно снизились. Среди госпитализированных пациентов в 2021–2023 гг. преобладала средняя степень тяжести коронавирусной инфекции (табл. 2). Её доля составляла от 59,8% в 2021 г. до 74,8% в 2022 г. Максимальную долю тяжёлых и крайне тяжёлых случаев зафиксировали в 2021 г. (41,1%), а минимальную — в 2022 г. (25,2%).

Клиническая картина коронавирусной инфекции у пациентов, находившихся на стационарном лечении, включала среднетяжёлые и тяжёлые формы заболевания, высокую частоту пневмоний с дыхательной недостаточностью, развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и значительное количество летальных исходов.

Анализ выделенных возбудителей в мокроте у пациентов с пневмонией показал широкий этиологический полиморфизм. Если в 2021 г. пневмонии преимущественно имели вирусное происхождение, а микробный агент детектировали лишь в трети случаев, то в 2022–2023 гг. наблюдали значительный рост числа вирусно-бактериальных заболеваний (до 60%) и увеличение частоты выявления условно-патогенной флоры (*Candida*, *Mycoplasma*). Максимальное количество случаев таких вирусно-микробных ассоциаций регистрировали в весенний и осенний периоды. В течение анализируемого периода спектр бактериальной микрофлоры мокроты изменялся. Так, в 2021–2022 гг. преобладала грамположительная флора, а в 2023 г. установили равное соотношение грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов (табл. 3). Начиная с 2022 г., в структуре патологии отмечали появление и дальнейший рост доли различных видов рода *Candida* более чем в 6 раз.

Среди грамположительных микроорганизмов в мокроте чаще всего выявляли *S. epidermidis* (27,6%) и стрептококки *Streptococcus pyogenes* (22,8%) и *S. pneumoniae* (17,1%). В 2023 г. количество выявленных *S. epidermidis* снизилось в 3 раза, а *S. pyogenes* — в 1,5 раза, тогда как частота выделенных *S. pneumoniae* оставалась примерно одинаковой каждый год.

Среди грамотрицательных возбудителей доминировали представители рода *Escherichia coli* (22,5%) и *Klebsiella pneumoniae* (22,2%). Ежегодно число случаев выделения данных возбудителей увеличивалось,

достигнув в 2023 г. 30,3 и 27,3% соответственно. Также среди грамотрицательных бактерий обнаруживали неферментирующие штаммы, а именно *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*.

Зачастую грибы входят в состав микробиома. В исследуемых образцах наиболее часто выявляли *C. albicans* (35,5%) и *C. krusei* (40,3%), максимальное их количество зафиксировали в 2023 г. Дополнительно все образцы мокроты тестировали на наличие *M. pneumoniae* и в 27,6% случаев этот возбудитель обнаружили. При этом, *Legionella* spp. в образцах отсутствовала.

Бактериальные возбудители демонстрировали устойчивость к основным группам антибактериальных лекарственных средств (табл. 4). Доля метициллин-резистентных *Staphylococcus aureus* (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) составила 52,7% в 2021 г. и резко снизилась до 4,6% в 2022 г., что, вероятно, связано с массовым использованием антибактериальных препаратов на первом этапе пандемии COVID-19. Анализ возбудителей, устойчивых к большинству антибактериальных препаратов, показал, что процент микроорганизмов, устойчивых к бета-лактамам и карбапенемам варьировал от 37,7 до 77,2%. Наибольшую устойчивость возбудителей рода *Staphylococcus* к пенициллинам зафиксировали в 2022 г. (71,8%) со снижением показателя в 2 раза к 2023 г. К аминогликозидам устойчивость составила 44,3% в 2023 г., к макролидам — 36,3% в 2021 г. (с последующим снижением), к фторхинолонам — 20,2% в 2021 г. (также со снижением к 2023 г.), к гликопептидам — 36,3% в 2021 г. Таким образом, устойчивость *Staphylococcus* к отдельным группам антибактериальных препаратов изменялась.

Бактерии рода *Streptococcus* отличались по профилю резистентности к основным группам антибактериальных препаратов. Значительная устойчивость к группе цефалоспоринов III поколения снизилась с 38,3% в 2021 г. до 6,3% в 2023 г. Доля бактерий устойчивых к гликопептидам достигла максимального значения — 34,6% в 2022 г., к макролидам — 29,2% в 2021 г. К пенициллинам доля устойчивых штаммов составила 60,0% в 2021 г., но снизилась до 20,0% к 2023 г. К группе фторхинолонов резистентность оказалась выше, чем у бактерий рода *Staphylococcus*, и составила 32,4%.

Бактерии рода *Enterococcus* продемонстрировали высокую устойчивость к антибиотикам пенициллинового ряда, а именно 65,2% в 2021 г., со снижением в 3 раза к 2023 г. Резистентность к фторхинолонам составила 55,1% в 2021 г., с сохранением устойчивости в 2022–2023 гг. Кроме того,

Таблица 2. Распределение пациентов с коронавирусной инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, по степени тяжести

Степень тяжести	2021 г., абс. ч.	%	2022 г., абс. ч.	%	2023 г., абс. ч.	%
Средняя	1579	59,8	1436	74,8	1315	68,0
Тяжёлая	728	27,6	310	16,2	436	22,5
Крайне тяжёлая	332	13,5	173	9,0	182	9,5
Итого:	2639		1919		1933	

Таблица 3. Распределение микроорганизмов, выделенных из микробиома мокроты пациентов с пневмонией, ассоциированной с коронавирусной инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2

Микроорганизмы	2021 г., абс. ч.	2022 г., абс. ч.	2023 г., абс. ч.	Итого:
<i>Неферментирующие бактерии</i>				
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	25	14	12	51
<i>Burkholderia cepacia</i>	25	-	-	25
<i>Acinetobacter baumannii</i>	8	-	13	21
Итого:	58	14	25	97
<i>Грамотрицательные бактерии</i>				
<i>Klebsiella aerogenes</i>	58	25	28	111
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	43	34	65	142
<i>Klebsiella oxytoca</i>	6	1	-	7
<i>Escherichia coli</i>	40	32	72	144
<i>Enterobacter cloacae</i>	-	22	63	85
<i>Proteus mirabilis</i>	17	26	10	53
Итого:	164	140	238	542
<i>Грамположительные бактерии</i>				
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	147	102	50	299
MRSA, %	52,7	4,6	7,5	-
<i>Streptococcus pyogenes</i>	113	63	71	247
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	76	58	51	185
<i>Streptococcus, beta-haemolytic</i>	42	7	2	51
<i>Enterococcus faecium</i>	42	32	4	78
<i>Enterococcus faecalis</i>	27	20	11	58
<i>Staphylococcus aureus</i>	36	13	24	73
<i>Streptococcus viridans, alpha-haemolytic</i>	-	15	10	25
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	10	13	31	54
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2	13	-	15
BLRSA, %	48,3	77,2	37,6	-
Итого:	495	336	254	1085
<i>Дрожжеподобные грибы</i>				
<i>Candida krusei</i>	-	16	76	92
<i>Candida albicans</i>	-	11	70	81
<i>Candida glabrata</i>	-	8	31	39
<i>Candida tropicalis</i>	-	-	16	16
Итого:	-	35	193	228

бактерии продемонстрировали устойчивость к гликопептидам — 47,1% в 2022 г.; к аминогликозидам — 39,6% в 2022 г., со снижением до 6,6% в 2023 г. Также стоит отметить значительный рост устойчивости данной группы бактерий к карбапенемам до 40,0% в 2023 г. В целом, грамположительные бактерии показали наибольшую устойчивость к пенициллинам и фторхинолонам.

Бактерии рода *Klebsiella* проявили наибольшую устойчивость к цефалоспорином III и IV поколений — 86,6% и 48,6% соответственно. В 2023 г. наблюдали рост резистентности штаммов к следующим группам антибиотиков: процент устойчивых к аминогликозидам штаммов составил 54,8%, к пенициллинам — 67,7%, к фторхинолонам — 48,3%, к карбапенемам — 46,2%.

Таблица 4. Распределение основных групп антибиотикорезистентных микроорганизмов, выделенных из микробиома мокроты пациентов с пневмонией, ассоциированной с коронавирусной инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2

Антибиотики	год	Род микроорганизмов					
		<i>Staphylococcus</i> , %	<i>Klebsiella</i> , %	<i>Escherichia+Enterobacter</i> , %	<i>Pseudomonas</i> , %	<i>Streptococcus</i> , %	<i>Enterococcus</i> , %
Цефалоспорины III поколения	2021	2,1	32,7	53,8	65,3	38,3	15,9
	2022	26,6	86,6	61,1	57,1	13,2	22,6
	2023	1,9	44,0	21,1	-	6,3	-
Цефалоспорины IV поколения	2021	-	48,6	6,1	15,3	-	-
	2022	-	5,0	-	-	-	-
	2023	0,9	3,2	-	-	-	-
Аминогликозиды	2021	36,8	37,3	29,2	15,3	3,5	37,6
	2022	26,6	53,3	51,8	21,4	16,9	39,6
	2023	44,3	54,8	51,8	-	1,3	6,6
Макролиды	2021	36,3	26,1	41,5	-	29,2	10,1
	2022	30,5	5,0	12,9	7,1	15,7	18,8
	2023	1,9	-	-	-	5,6	-
Гликопептиды	2021	36,3	4,6	-	3,8	28,4	27,5
	2022	34,3	-	-	-	34,6	47,1
	2023	-	-	-	-	2,5	6,6
Тетрациклины	2021	18,7	-	-	-	-	31,8
	2022	8,6	-	-	-	1,2	13,2
	2023	-	-	-	-	-	-
Пенициллины	2021	7,8	23,3	10,7	7,6	60,0	65,2
	2022	71,8	1,6	55,5	21,4	36,4	56,6
	2023	38,6	67,7	79,5	8,3	20,0	20,0
Фторхинолоны	2021	20,2	35,5	13,8	19,2	32,4	55,1
	2022	12,5	26,6	20,3	28,5	23,2	41,5
	2023	17,9	48,3	65,6	50,0	23,1	33,3
Карбапенемы	2021	9,8	18,6	23,1	15,3	17,3	5,7
	2022	6,3	10,0	18,5	28,5	8,1	3,7
	2023	5,6	46,2	64,9	41,6	5,6	40,0
Линкозамиды	2021	-	-	-	-	-	4,3
	2022	-	-	-	-	-	-
	2023	38,6	-	-	-	16,8	-

У бактерий рода *Pseudomonas* наибольшую резистентность наблюдали в отношении цефалоспоринов III поколения — 65,3% в 2021 г. К 2023 г. процент штаммов устойчивых к фторхинолонам и карбапенемам составил 50,0 и 41,6% соответственно. Микроорганизмы родов *Escherichia* и *Enterobacter* также проявили устойчивость к цефалоспорином III поколения — 61,1% в 2022 г., к аминогликозидам — 51,8% в 2022–2023 гг. В 2023 г. наблюдали рост устойчивости

к пенициллинам, фторхинолонам и карбапенемам (79,5; 65,6 и 64,9% соответственно). Основные грамотрицательные бактерии продемонстрировали наибольшую устойчивость к цефалоспорином III поколения, фторхинолонам и карбапенемам. Полученные данные вполне ожидаемы, поскольку именно указанные группы антибактериальных препаратов применяют в терапии пациентов с признаками поражения лёгочной ткани бактериальной этиологии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В ходе исследования мы определили особенности и динамику микробного пейзажа мокроты пациентов с коронавирусной инфекцией в Приморском крае. Так, в 2021 г. при пневмониях в мокроте преобладала грамположительная флора, тогда как к 2023 г. зафиксировали увеличение доли грамотрицательных бактерий, а также рост количества представителей царства грибов и *M. pneumoniae*. Преобладающие грамположительные бактерии в регионе проявили наибольшую резистентность к пенициллинам и фторхинолонам. Среди грамотрицательных бактерий чаще наблюдали штаммы с устойчивостью к цефалоспорином III поколения, фторхинолонам и карбапенемам.

Обсуждение результатов исследования

В ходе проведённого анализа наблюдали периодический рост числа госпитализированных пациентов с коронавирусной инфекцией в течение года. Каждый анализируемый период отличался, общих закономерностей в динамике общего числа случаев и пациентов с пневмониями по месяцам выявить не удалось. Данная ситуация соответствовала общим мировым и российским показателям заболеваемости, что объясняется появлением новых штаммов коронавируса [7]. Новые штаммы всегда сопровождалась подъёмом заболеваемости. Например, в 2021 г. рост числа заболеваемости был связан с распространением Дельта-штамма, при котором у пациентов преимущественно диагностировали вирусные пневмонии [7]. В мокроте преобладали грамположительные бактерии с высокой резистентностью к антибиотикам. Использование гидроксихлорохина и азитромицина в качестве этиотропной терапии коронавирусной инфекции в соответствии с временными методическими рекомендациями усугубило ситуацию. Кроме того, пациенты зачастую начинали бесконтрольно и самостоятельно принимать антибиотики при первых симптомах вирусных инфекций. При отсутствии наиболее распространённых лекарственных средств в аптеках население использовало антибактериальные препараты резерва.

В 2022 г. ситуация поменялась, началась массовая вакцинация населения. Кроме того, в обновлённых методических рекомендациях появились более специфические противовирусные препараты, а показания к использованию антибактериальных средств ограничили только случаями с подтверждёнными признаками пневмонии бактериальной этиологии. В то же время доминирующим штаммом стал Омикрон, при котором чаще возникали вирусно-бактериальные пневмонии. На фоне продолжающегося массового использования антибиотиков, развития иммуносупрессии у пациентов и обнаружении в мокроте грамположительной и грамотрицательной флоры примерно в равных долях, ситуация осложнялась выявлением у трети пациентов

условно-патогенных микроорганизмов, включая дрожжевые грибы и *M. pneumoniae*. В дальнейшем, наряду с появлением новых противовирусных препаратов и масштабной вакцинацией населения, произошли мутационные изменения вирусного генома. Это способствовало относительно лёгкому течению коронавирусной инфекции у большинства пациентов молодого и среднего возраста. Тяжёлое течение коронавирусной инфекции наблюдали у пациентов старше 65 лет. На фоне иммунодефицита пневмонии у них часто протекали с присоединением нескольких бактериальных возбудителей, включая условно-патогенные микроорганизмы, такие как *Candida* и *M. pneumoniae*.

Данные микробиологического мониторинга микробного пейзажа мокроты пациентов с коронавирусной инфекцией в Приморском крае показали смену доминирующей грамположительной флоры в 2021 г. на увеличение доли грамотрицательных бактерий в 2023 г. и появление представителей царства грибов и *M. pneumoniae*, что согласуется с результатами других исследований [4, 8]. Согласно нашим результатам, процент выявления грибов рода *Candida* в Приморском крае оказался выше, чем в других регионах Российской Федерации, и составил 27,2% в 2023 г. Вероятно, это связано с высокой долей госпитализированных пациентов гематологического и онкологического профиля, а также пациентов с хроническими заболеваниями почек, проходивших программный гемодиализ в ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2». Коронавирус SARS-CoV-2 осложнял ситуацию за счёт иммуносупрессивного действия в острый период заболевания, что способствовало развитию бактериальной пневмонии, вызванной патогенами, устойчивыми к основным антибактериальным препаратам, и преобладанию в мокроте условно-патогенной флоры. Например, в отдельные годы доля MRSA достигала 52,7%, а штаммов, устойчивых к большинству антибактериальных препаратов — 77,2%. Рост антибиотикорезистентности основных возбудителей пневмоний у пациентов с коронавирусной инфекцией отмечали по всему миру, что имело ряд прямых и косвенных причин [9–11]. Утверждают, что тяжёлое течение коронавирусной инфекции, требующее интенсивной терапии, повышает риск присоединения или активации условно-патогенной флоры, в том числе риск заражения госпитальными штаммами. Выбор антибактериальной терапии при бактериальной коинфекции на фоне вирусного заболевания должен осуществляться с учётом региональных особенностей. Так, в Приморском крае, согласно результатам анализа устойчивости микроорганизмов, эффективная стартовая фармакотерапия должна включать цефалоспорины IV поколения и макролиды.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, микробный пейзаж мокроты у пациентов с пневмонией на фоне коронавирусной инфекции в Приморском крае обладает характерными особенностями, которые следует учитывать при назначении терапии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. С.А. Сокогутун — сбор и анализ литературных данных, написание и редактирование текста рукописи, подготовка графических материалов; А.О. Михайлов — сбор и анализ литературных источников, написание текста рукописи; А.И. Симакова, Н.Г. Плехова, С.Н. Бениова — редактирование текста рукописи; Е.П. Чиркова, А.А. Савинов — анализ результатов исследования; И.О. Белевич — статистическая обработка данных. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

Этическая экспертиза. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», протокол №2/1 от 01.06.2021. Все участники исследования до включения в исследование добровольно подписали форму информированного согласия, утверждённую в составе протокола исследования этическим комитетом.

Источники финансирования. Отсутствуют.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные данные.

Доступ к данным. Редакционная политика в отношении совместного использования данных к настоящей работе не применима.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре.

В рецензировании участвовали три члена редакционной коллегии журнала.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions: S.A. Sokotun: resources, writing—original draft, writing—review & editing, visualization; A.O. Mikhailov: resources, writing—original draft; A.I. Simakova, N.G. Plekhova, S.N. Beniova: writing—review & editing; E.P. Chirkova, A.A. Savinov: formal analysis; I.O. Belevich: formal analysis. All the authors approved the version of the manuscript to be published and agreed to be accountable for all aspects of the work, ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Ethics approval: The study was approved by the Local Ethics Committee of Regional Clinical Hospital No. 2 (Minutes No. 2/1 dated June 1, 2021). All study participants signed the informed consent form prior to enrollment; the consent form was approved by the ethics committee as part of the study protocol.

Funding sources: No funding.

Disclosure of interests: The authors have no relationships, activities, or interests for the last three years related to for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Statement of originality: No previously published material was used in this work.

Data availability statement: The editorial policy regarding data sharing does not apply to this work.

Generative AI: No generative artificial intelligence technologies were used to prepare this article.

Provenance and peer review: This paper was submitted unsolicited and reviewed following the standard procedure. The peer review process involved three members of the editorial board.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Avdeeva MG, Kulbuzheva MI, Zotov SV, et al. Microbial landscape in hospital patients with new coronavirus disease (COVID-19), antibiotic resistance comparison vs. Pre-covid stage: a prospective study. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2021;28(5):14–28. doi: 10.25207/1608-6228-2021-28-5-14-28 EDN: COHPIS
2. Krivoruchko IV, Kashirina LA, Pritulina YuG. Microbiological examination of sputum microflora in patients with community-acquired pneumonia which was caused by SARS-CoV-2 virus. *Bulletin of the Ivanovo Medical Academy*. 2021;26(4):20–24. doi: 10.52246/1606-8157_2021_26_4_20 EDN: NQKMRA
3. Tsyrukunov VM, Potapchik AL, Girgel AN. Microbial landscape patients in ICU during the COVID-19 pandemic. *Actual Problems of Theoretical and Clinical Medicine*. 2022;35(1):64–70. doi: 10.24412/2790-1289-2022-1-6470 EDN: DYHJYH
4. Zaytsev AA, Chernov SA, Kryukov EV, et al. Practical experience of managing patients with new coronavirus infection COVID-19 in hospital (preliminary results and guidelines). *Lechaschi Vrach*. 2020;35(6):74–79. doi: 10.26295/OS.2020.41.94.014 EDN: SVXAJC
5. Kataeva LV, Stepanova TF, Stepanova KB, et al. Lower respiratory microbiocenosis in SARS-CoV-2 associated pneumonia. In: *Key Issues in Infectious and Parasitic Diseases: The Eighth Collection of Scientific Works Dedicated to the 55th Anniversary of the Tyumen Research Institute of Regional Infectious Pathology*. Tyumen: Pechatnik Publishing; 2020. P.103–107. ISBN: 978-5-4266-0196-3 EDN: ADWGGD
6. Kamkin EG, Avdeev SN, Adamyan LV, et al. Prevention, Diagnosis and Treatment of Novel Coronavirus Infection (COVID-19): Temporary Guidelines.

Version 10 (08.02.2021). Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2021. (In Russ.) Available from: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/Временные_MP_COVID-19_%28v.10%29-08.02.2021_%281%29.pdf

7. Briko NI, Korshunov VA, Krasnova SV, et al. Clinical and epidemiological characteristics of hospitalized patients with COVID-19 during different pandemic periods in Moscow. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology = Zhurnal mikrobiologii, èpidemiologii i immunobiologii*. 2022;99(3):287–299. doi: 10.36233/0372-9311-272 EDN: IWBQXV

8. Romashov OM, Ni OG, Kruglov AN, et al. Antimicrobial resistance and antimicrobial therapy modification during COVID-19 pandemic in a large tertiary hospital. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2021;23(3):293–303. doi: 10.36488/cmac.2021.3.293-303 EDN: QXCQZQ

9. Eidelstein IA. *Mycoplasma pneumoniae* – modern data on the structure, molecular biology and epidemiology of the pathogen. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Therapy*. 2023;25(4):332–350. doi: 10.36488/cmac.2023.4.332-349 EDN: LROZFD

10. 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 EDN: CPTSTG

11. Sharifipour E, Shams S, Esmkhani M, et al. Evaluation of bacterial co-infections of the respiratory tract in COVID-19 patients admitted to ICU. *BMC Infect. Dis*. 2020;20(1):1–7. doi: 10.1186/s12879-020-05374-z EDN: TVNBBN

ОБ АВТОРАХ

*** Сокотун Светлана Анатольевна**, канд. мед. наук, доцент;
адрес: Россия, 690002, Владивосток, пр-кт Острякова, д. 2;
ORCID: 0000-0003-3807-3259;
eLibrary SPIN: 8744-2166;
e-mail: sokotun.s@mail.ru

Михайлов Александр Олегович, канд. мед. наук, доцент;
ORCID: 0000-0002-2719-3629;
eLibrary SPIN: 1469-9086;
e-mail: mao1991@mail.ru

Симакова Анна Ивановна, д-р мед. наук, доцент;
ORCID: 0000-0002-3334-4673;
eLibrary SPIN: 3563-7054;
e-mail: anna-inf@yandex.ru

Плехова Наталья Геннадьевна, д-р биол. наук, доцент;
ORCID: 0000-0002-8701-7213;
eLibrary SPIN: 2685-9578;
e-mail: pl_nat@hotmail.com

Бениова Светлана Николаевна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-8099-1267;
eLibrary SPIN: 9715-7742;
e-mail: snbeniova@mail.ru

Чиркова Елена Петровна;
ORCID: 0009-0008-1263-4322;
eLibrary SPIN: 4568-0711;
e-mail: chirkova_ep@kkb2.ru

Савинов Андрей Александрович;
ORCID: 0009-0001-9284-3296;
e-mail: savinov.andrey28rus@mail.ru

Белевич Иван Олегович;
ORCID: 0009-0001-9480-2199;
e-mail: belevich_1998@mail.ru

AUTHORS' INFO

*** Svetlana A. Sokotun**, MD, Cand. Sci. (Medicine), Assistant Professor;
address: 2 Ostryakova ave, Vladivostok, Russia, 690002;
ORCID: 0000-0003-3807-3259;
eLibrary SPIN: 8744-2166;
e-mail: sokotun.s@mail.ru

Aleksandr O. Mikhailov, MD, Cand. Sci. (Medicine), Assistant Professor;
ORCID: 0000-0002-2719-3629;
eLibrary SPIN: 1469-9086;
e-mail: mao1991@mail.ru

Anna I. Simakova, MD, Dr. Sci. (Medicine), Assistant Professor;
ORCID: 0000-0002-3334-4673;
eLibrary SPIN: 3563-7054;
e-mail: anna-inf@yandex.ru

Natalia G. Plekhova, Dr. Sci. (Biology), Assistant Professor;
ORCID: 0000-0002-8701-7213;
eLibrary SPIN: 2685-9578;
e-mail: pl_nat@hotmail.com

Svetlana N. Beniova, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0002-8099-1267;
eLibrary SPIN: 9715-7742;
e-mail: snbeniova@mail.ru

Elena P. Chirkova, MD;
ORCID: 0009-0008-1263-4322;
eLibrary SPIN: 4568-0711;
e-mail: chirkova_ep@kkb2.ru

Andrey A. Savinov, MD;
ORCID: 0009-0001-9284-3296;
e-mail: savinov.andrey28rus@mail.ru

Ivan O. Belevich, MD;
ORCID: 0009-0001-9480-2199;
e-mail: belevich_1998@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author