



## ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА И ПРОФИЛЬ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ПРИ БАКТЕРИЕМИИ У БОЛЬНЫХ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Д.А. Гусев<sup>1,2</sup>, В.Б. Мусатов<sup>1,3</sup>, Е.В. Карнаухов<sup>1</sup>, К.В. Жданов<sup>3,4</sup>, С.А. Гордеева<sup>1,5</sup>, А.В. Павлов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

<sup>4</sup> Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

<sup>5</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

### Etiological structure and profile of antimicrobial resistance of pathogens in bacteremia in COVID-19 patients

D.A. Gusev<sup>1,2</sup>, V.B. Musatov<sup>1,3</sup>, E.V. Karnaukhov<sup>1</sup>, K.V. Zhdanov<sup>3,4</sup>, S.A. Gordeeva<sup>1,5</sup>, A.V. Pavlov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Clinical Infectious Disease Hospital named after S.P. Botkin, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup> National Medical Research Centre named after V.A. Almazov, Saint-Petersburg, Russia

<sup>3</sup> Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

<sup>4</sup> Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

<sup>5</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

### Резюме

**Цель:** изучить спектр микроорганизмов, уровень резистентности к антимикробным препаратам и оценить их влияние на исходы случаев bacteremia у больных новой коронавирусной инфекцией.

**Материалы и методы:** ретроспективный анализ выделенных при исследовании гемокультуры потенциально резистентных бактерий и уровня летальности среди больных новой коронавирусной инфекцией и больных с иными диагнозами в период с 01.01.2020 по 31.12.2020.

**Результаты:** в 2020 г. анализируемые патогены были выделены у 168 пациентов, в том числе у 101 больного новой коронавирусной инфекцией (группа 1) и у 67 больных с другими диагнозами (группа 2). Bacteremia чаще выявлялась среди больных новой коронавирусной инфекцией (12,6 и 2,6 случаев на 1000 больных,  $p < 0,05$ ). В группе 1 доля грамотрицательных патогенов была выше, чем в группе 2 (63,8 % и 52,1 %,  $p = \text{NS}$ ). Ведущий патоген в этой группе — *K. pneumoniae* (31,5 %, 41 культура), а в группе 2 — *S. aureus* (35,2 %, 25 культур). Отмечено достоверно более частое выявление в группе 1 *A. baumannii* (32 и 4 культуры,  $p < 0,001$ ) и *E. faecium* (24 и 4 культуры,  $p = 0,011$ ), в группе 2 — *S. aureus* (25 и 11 культур,  $p < 0,001$ ) и *E. coli* (9 и 6 культур,  $p = 0,038$ ). 3 ведущих микроорганизма у больных группы 1 имели высокий уровень устойчивости: 96,9 % *A. baumannii* и 81,6 % *K. pneumoniae* были резистентны к карбапенемам; 36,8 % *E. faecium* — к ванкомицину. В группе 1 установлено более частое выявление нескольких (22,8 % и 6,0 %,  $p = 0,004$ ) и резистентных (70,3 % и 41,8 %,  $p < 0,001$ ) микроорганизмов. Показатель 28-дневной летальности больных был выше в группе 1 (68,3 % и 50,7 %,  $p = 0,022$ ). Возникновение bacteremia, вызванной потенциально резистентным патогеном,

### Abstract

**Goal.** To investigate the spectrum of microorganisms, the level of antimicrobial resistance and to assess their effect on the outcomes of bacteremia among COVID-19 patients.

**Materials and methods.** A retrospective analysis of potentially resistant bacteria detected in blood and the mortality rate among COVID-19 patients and patients with other diagnoses in the period from 01.01. – 12/31/2020.

**Results.** In total, the analyzed pathogens were isolated from 168 patients, including 101 COVID-19 patients (group 1) and 67 patients with other diagnoses (group 2). Bloodstream infection were more often detected among COVID-19 patients (12.6 and 2.6 cases per 1000 patients,  $p < 0.05$ ). In group 1, the proportion of gram-negative pathogens was higher than in group 2 (63.8 % and 52.1 %,  $p = 0.012$ ). The most commonly pathogen in group 1 is *K. pneumoniae* (31.5 %, 41 cultures), in group 2 — *S. aureus* (35.2 %, 25 cultures). Of particular importance is the identification of *A. baumannii* (32 and 4 cultures,  $p < 0.001$ ) and *E. faecium* (24 and 4 cultures,  $p = 0.003$ ) in group 1; *S. aureus* (25 and 11 cultures,  $p < 0.001$ ) and *E. coli* (9 and 6 cultures,  $p = 0.038$ ) — in group 2. Three leading types of microorganisms in group 1 have a high level of resistance: 96.9 % of *A. baumannii* and 81.6 % of *K. pneumoniae* were resistant to carbapenems, 36.8 % of *E. faecium* was VRE. In group 1, several (22.8 % and 6.0 %,  $p = 0.004$ ) and resistant (70.3 % and 41.8 %,  $p < 0.001$ ) microorganisms were detected more frequently. The mortality rate of patients was higher in group 1 (68.3 % and 50.7 %,  $p = 0.022$ ). The occurrence of a bloodstream infection caused by a potentially resistant microorganism in COVID-19 patients is an unfavorable factor in the onset of death ( $p = 0.022$ ).

**Conclusion.** COVID-19 patients with bacteremia have a high level of polymicrobial associations with a predominance

у больных новой коронавирусной инфекцией является неблагоприятным фактором наступления летального исхода ( $p=0,022$ ).

**Заключение:** среди больных новой коронавирусной инфекцией в сочетании с бактериемией наблюдается высокий уровень полимикробных ассоциаций с преобладанием как в их составе, так и в качестве моноинфекции грамотрицательных бактерий. Выделенные микроорганизмы имеют высокий уровень резистентности к антимикробным препаратам, что необходимо учитывать при выборе антибиотиков.

**Ключевые слова:** новая коронавирусная инфекция, бактериемия, этиология, резистентность к антимикробным препаратам, летальность.

## Введение

Сепсис представляет серьезную проблему для общественного здравоохранения. Его отличает увеличивающаяся частота возникновения, тяжёлое течение и высокий уровень неблагоприятных исходов. Сепсис входит в 7 наиболее частых причин наступления летального исхода в мире [1]. Бактерии являются доминирующим этиологическим агентом генерализованных инфекций сосудистого русла и ответственны за 90% всех случаев. Среди них наиболее часто выделяют грамположительные: *Staphylococcus aureus*, коагулазонегативные стафилококки, *Enterococcus* spp, *Streptococcus pneumoniae* и грамотрицательные микроорганизмы: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*. Указанные бактерии часто ассоциированы с резистентностью к антимикробным препаратам (АМП) [2, 3].

По данным анализа 109 млн случаев смерти в 2017 г., оценочное число сепсиса как наиболее тяжёлого варианта патологического процесса при генерализованной бактериальной инфекции составило 48,9 млн случаев, включая 11,0 млн случаев наступления летального исхода [4]. Пандемия новой коронавирусной инфекции (НКВИ), возникшая в конце 2019 г., явилась серьёзным вызовом мировой системе здравоохранения [5]. На начальных этапах развития пандемии лечение больных НКВИ характеризовалось необоснованно широким применением АМП, особенно на этапе стационарного лечения. Несмотря на низкий уровень выявления бактериальных инфекций среди госпитализированных больных (только 6,9% случаев среди 3338 пациентов), 71,9% из них получали лечение с использованием антибиотиков [6]. Массовое применение АМП у больных НКВИ приводит к росту антибиотикорезистентности патогенов, в том числе среди штаммов возбудителей госпитальных инфекций [7]. Данные мета-анализа 148 исследований с включением более 360 тыс. больных, опубликованные в 2022 г., свидетельствуют, что

of gram-negative bacteria both in their composition and as a monoinfection. The isolated microorganisms have a high level of antimicrobial resistance, which must be taken into account when choosing antibiotics.

**Key words:** new coronavirus infection, COVID-19, bacteraemia, etiology, resistant microorganisms, mortality rate.

пациенты с НКВИ являются важным потенциальным резервуаром формирования резистентных штаммов патогенов. Показано, что в 37,5% случаев присоединения бактериальных инфекций у больных НКВИ были идентифицированы резистентные микроорганизмы [8]. При этом в отечественной литературе анализ этиологии возбудителей и их фенотипических характеристик в отношении резистентности к АМП акцентирован на изучении патогенов, выделенных из нижних дыхательных путей; отсутствуют работы по анализу указанных микробиологических характеристик при сепсисе в первый период развития пандемии [9].

**Цель исследования** — изучение в сравнительном аспекте спектра микроорганизмов, уровня резистентности к АМП и их влияния на исходы среди госпитализированных в начале пандемии больных НКВИ, имевших бактериемию.

## Материалы и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ случаев положительных результатов микробиологического исследования крови больных, находившихся на стационарном лечении в Клинической инфекционной больнице (КИБ) им. С.П. Боткина в период с 01.01.2020 по 31.12.2020. Проанализированы этиологическая структура выделенных потенциально резистентных патогенов и исходы (28-дневная летальность от любых причин) среди больных НКВИ и больных с иными диагнозами. Диагноз НКВИ устанавливался на основании временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» МЗ РФ, актуальных на момент госпитализации. Все больные, независимо от предварительного диагноза, при госпитализации в инфекционный стационар были обследованы на выявление нуклеиновой кислоты SARS-CoV-2 методом ПЦР. В исследование включены случаи высева потенциально резистентных микроорганизмов, к которым на основании методических

рекомендаций, действующих в 2020 г., были отнесены: *Enterobacterales*, продуцирующие карбапенемазы (CPE) или продуцирующие  $\beta$ -лактамазы расширенного спектра (ESBL); *Staphylococcus spp.*, устойчивые к  $\beta$ -лактамам антибиотикам, за исключением анти-MRSA цефемов (MRS); *Enterococcus spp.*, устойчивые к ванкомицину (VRE); *A. baumannii*, устойчивые к карбапенемам (CRAb, включая штаммы, продуцирующие карбапенемазы); *Stenotrophomonas maltophilia*, устойчивые к триметоприму/сульфаметоксазолу; *Burkholderia cepacia complex*; *P. aeruginosa*, устойчивые к карбапенемам (CRPa, включая штаммы, продуцирующие карбапенемазы) [10]. Образцы крови больных забирались в рекомендованные флаконы, исследование проводилось на автоматизированной системе культивирования микроорганизмов «Bact Alert-3 D» (Франция) и бактериологическом анализаторе «BD Bactec FX40» (США). Идентификация микроорганизмов выполнялась на масс-спектрометре «Vitek MS» (Франция). Чувствительность микроорганизмов к АМП с использованием метода минимальных ингибирующих концентраций осуществлялась на микробиологическом анализаторе «Vitek-2» (Франция). Оценка чувствительности и интерпретация результатов проводились в соответствии с российскими методическими указаниями «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» (версия 2018-3) и со стандартами Европейского комитета по определению чувствительности к антибиотикам (EUCAST, 2020 г).

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программы SPSS for Windows 22 Base. Анализ распределений проводили с использованием критерия хи-квадрат Пирсона ( $\chi^2$ ). Отличия принимали как статистически значимые при  $p \leq 0,05$ .

### Результаты исследования

Всего в 2020 г. в условиях круглосуточного стационара на лечении со сроком пребывания более 24 ч находилось 33 747 больных, среди которых у 8027 больных была диагностирована НКВИ, а у 25 720 больных — иные диагнозы. За анализируемый период у 168 пациентов были получены положительные результаты посева крови с выделением 201 культуры бактерий, потенциально устойчивых к антибактериальным препаратам (*E. coli*, *S. aureus*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *P. aeruginosa*, *S. maltophilia*). Случаев детекции *B. cepacia complex* не было. В соответствии с поставленной целью исследования указанные пациенты были разделены на группы: группа 1 ( $n = 101$  чел.) — пациенты с НКВИ, имевшие бактериемию, группа 2 ( $n = 67$  чел.) — пациенты с бактериемией при отсутствии НКВИ.

Выделение потенциально резистентных патогенов из крови убедительно чаще наблюдалось среди больных НКВИ, чем у больных с иными заболеваниями, — 12,6 и 2,6 случаев на 1000 пациентов ( $p < 0,05$ ). Аналогичная тенденция была выявлена при анализе числа культур, выделенных от больных. Так, среди 101 больного 1 группы было выявлено 130 анализируемых культур (16,2 культур на 1000 больных НКВИ) по сравнению с 71 выделенной культурой у больных 2 группы (2,8 культур на 1000 больных без НКВИ) ( $p < 0,001$ ).

Ведущими патогенами, вызвавшими бактериемию, у госпитализированных больных были грамотрицательные микроорганизмы, доля которых составила 59,7% (120 штаммов) с преобладанием *K. pneumoniae* (табл. 1).

Таблица 1

### Спектр анализируемых культур, выделенных при бактериологическом исследовании крови больных

| Наименование микроорганизма | Абсолютное число штаммов | Доля штаммов, % |
|-----------------------------|--------------------------|-----------------|
| <i>K. pneumoniae</i>        | 62                       | 30,8            |
| <i>A. baumannii</i>         | 36                       | 17,9            |
| <i>S. aureus</i>            | 36                       | 17,9            |
| <i>E. faecium</i>           | 28                       | 13,9            |
| <i>E. faecalis</i>          | 17                       | 8,5             |
| <i>E. coli</i>              | 15                       | 7,5             |
| <i>P. aeruginosa</i>        | 4                        | 2,0             |
| <i>S. maltophilia</i>       | 3                        | 1,5             |
| Всего                       | 201                      | 100             |

Раздельный анализ 201 культуры, выделенной от больных 1 и 2 групп, показал тенденцию к преобладанию среди всех культур больных группы 1 грамотрицательных микроорганизмов по сравнению со всеми культурами больных группы 2 (63,8% и 52,1%,  $p = \text{NS}$ ). Однако, с учетом разного числа проб крови, направленных на бактериологическое исследование от одного пациента, в каждой группе было определено число больных, у которых выявлена бактериемия, вызванная изучаемыми патогенами, без учета кратности их выделения. Установлено, что больные НКВИ достоверно чаще имели инфекцию сосудистого русла, вызванную грамотрицательными микроорганизмами, по сравнению с больными без НКВИ (71,3% vs 52,2%,  $p = 0,012$ ).

При общем анализе спектра патогенов в сравнительном аспекте отмечены различия в частотных характеристиках выявления микроорганизмов среди больных изучаемых групп в части доминирующих возбудителей (рис.).

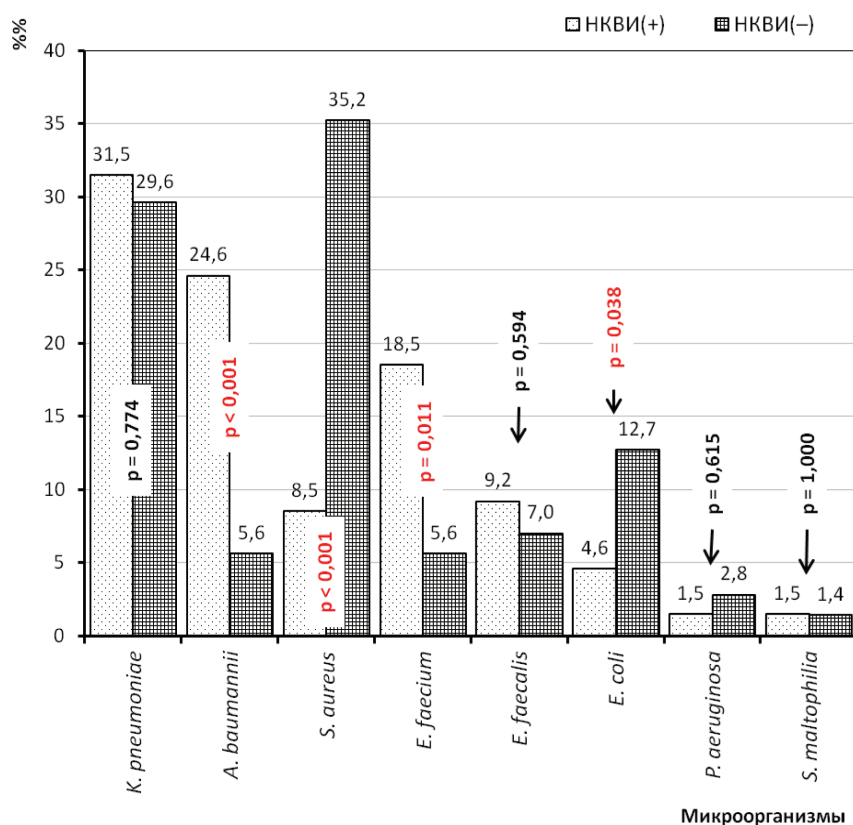


Рис. Частота выделения микроорганизмов у больных различных групп

Ведущим патогеном в группе больных НКВИ была *K. pneumoniae* (31,5%, 41 культура), а в группе 2 — *S. aureus* (35,2%, 25 культур). Наблюдалось достоверно более частое выявление *A. baumannii* (32 и 4 культуры,  $p < 0,001$ ) и *E. faecium* (24 и 4 культуры,  $p = 0,011$ ) у больных НКВИ, а в группе без НКВИ — *S. aureus* (25 и 11 культур,  $p < 0,001$ ) и *E. coli* (9 и 6 культур,  $p = 0,038$ ). 3 ведущих микроорганизма у больных группы 1, на долю которых приходилось 74,6% от всех культур, были представлены *K. pneumoniae*, *A. baumannii* и *E. faecium*. В группе 2 наиболее часто выявлялись *S. aureus*, *K. pneumoniae* и *E. coli*, доля которых составила 77,5%.

У каждого шестого пациента при бактериологическом исследовании крови было выделено 2 и более патогенов (27 больных, 16,1%), при этом выявление нескольких микроорганизмов отмечено в 4 раза чаще в группе больных НКВИ, по сравнению с группой 2 (22,8%/23 больных и 6,0%/4 больных соответственно,  $p = 0,004$ ). Наиболее часто в микробные ассоциации входил *A. baumannii* (17 случаев); наблюдались комбинации *A. baumannii* и энтерококков с преобладанием *E. faecium* (11 случаев), *A. baumannii* и *K. pneumoniae* (6 случаев). В составе смешанной

микрофлоры у больных НКВИ достоверно чаще были выявлены *A. baumannii* (16 и 1 случай соответственно,  $p < 0,001$ ), *K. pneumoniae* (14 и 2 случая,  $p = 0,024$ ) и *E. faecium* (13 и 1 случай,  $p < 0,001$ ).

После выделения анализируемых культур в соответствии с целью исследования было проведено исследование их чувствительности к АМП. В целом, отмечен крайне высокий уровень резистентности выявленных микроорганизмов к АМП: резистентность к карбапенемам *A. baumannii* составила 97,2% (35/36 сл.), резистентность к триметоприму/сульфаметоксазолу *S. maltophilia* — 100% (3/3 сл.). Среди 59 больных, у которых была выделена *K. pneumoniae*, 54 пациента (91,5%) были инфицированы штаммами с различным профилем резистентности, в том числе штамм *K. pneumoniae* CPE выявлен в 67,8% (40/59 случаев), а *K. pneumoniae* ESBL — в 20,3% (12/59). В 2 случаях (3,4%) отмечена детекция *K. pneumoniae*, имеющей сложный фенотип ESBL + CPE+. Таким образом, абсолютное большинство пациентов с генерализованной инфекцией, вызванной *K. pneumoniae*, были инфицированы карбапенеморезистентными штаммами (71,2%, 42/59 больных). Наряду с этим, отмечен высокий уровень резистентности среди других патогенов: *E. coli* ESBL — 46,7% (7/15), *E. faecium*



VRE – 33,3% (9/27), *S. aureus* MRSA – 14,3% (5/35). В 1 случае из 4 установлено инфицирование карбапенеморезистентным штаммом *P. aeruginosa*. Все штаммы *E. faecalis* (17 культур) и *S. aureus* (36 культур) были чувствительны к ванкомицину. Случаев диагностики *E. coli* CPE выявлено не было.

В группе больных НКВИ по сравнению с группой 2 достоверно чаще регистрировались случаи выявления при посеве крови резистентных микроорганизмов – 70,3% и 41,8% ( $p < 0,001$ ). Таким образом, у 2 из 3 больных НКВИ генерализованная бактериальная инфекция сосудистого русла была вызвана резистентным патогеном, по сравнению только с каждым вторым случаем в группе 2.

При сравнительном анализе частоты выявления уровня резистентности к антимикробным препаратам среди анализируемых микроорганизмов отмечено, что в группе пациентов НКВИ достоверно чаще, по сравнению с группой 2, выделяли рези-

стентные штаммы *K. pneumoniae*, имеющие фенотип ESBL+ и/или CPE+ (97,4% и 81,0%,  $p = 0,049$ ). Такие различия между группами были связаны с более частой детекцией *K. pneumoniae* CPE+ в группе 1 (81,6% и 52,4%;  $p = 0,018$ ). Статистически достоверных различий по частоте выявления других резистентных микроорганизмов между группами сравнения получено не было (табл. 2).

Больные обеих групп переносили заболевание в тяжёлой форме, что было обусловлено как тяжёлым течением основного заболевания, так и наличием в качестве осложнения основного диагноза или конкурирующего диагноза генерализованной инфекции, включая сепсис. В целом, среди 168 больных отмечено 103 случая наступления летального исхода за 28-дневный период (госпитальная летальность составила 61,3%). Обращает на себя внимание, что среди больных НКВИ по сравнению с больными без НКВИ уровень летальности

Таблица 2

## Частота выделения резистентных и чувствительных штаммов в группах

| Наименование микроорганизма | Фенотип резистентности возбудителя | Группа 1 (больные НКВИ), n/%% | Группа 2 (больные без НКВИ), n/%% | Всего больных n/%% | Критерий $\chi^2$ Пирсона ( $\chi^2$ ; p) |
|-----------------------------|------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|--------------------|-------------------------------------------|
| <i>K. pneumoniae</i>        | ESBL+                              | 7/18,4                        | 7/33,3                            | 14/23,7            | $\chi^2 = 1,662$ ;<br>p = 0,218           |
|                             | ESBL –                             | 31/81,6                       | 14/66,7                           | 45/76,3            |                                           |
|                             | Bcero                              | 38/100,0                      | 21/100,0                          | 59/100,0           |                                           |
|                             | CPE+                               | 31/81,6                       | 11/52,4                           | 42/91,4            | $\chi^2 = 5,622$ ;<br>p = 0,018           |
|                             | CPE –                              | 7/18,4                        | 10/47,6                           | 17/28,8            |                                           |
|                             | Bcero                              | 38/100,0                      | 21/100,0                          | 59/100,0           |                                           |
|                             | ESBL+ и/или CPE+                   | 37/97,4                       | 17/81,0                           | 54/91,5            | $\chi^2 = 4,699$ ;<br>p = 0,049           |
|                             | ESBL – /CPE –                      | 1/2,6                         | 4/19,0                            | 5/8,5              |                                           |
|                             | Bcero                              | 38/100,0                      | 21/100,0                          | 59/100,0           |                                           |
| <i>A. baumannii</i>         | CRAb+                              | 31/96,9                       | 4/100,0                           | 35/97,2            | $\chi^2 = 0,129$ ;<br>p = 0,720           |
|                             | CRAb –                             | 1/3,1                         | 0/0,0                             | 1/2,8              |                                           |
|                             | Bcero                              | 32/100,0                      | 4/100,0                           | 36/100,0           |                                           |
| <i>S. aureus</i>            | MRSA+                              | 2/18,2                        | 3/12,5                            | 5/14,3             | $\chi^2 = 0,199$ ;<br>p = 0,656           |
|                             | MRSA –                             | 9/81,8                        | 21/87,5                           | 30/85,7            |                                           |
|                             | Bcero                              | 11/100,0                      | 24/100,0                          | 35/100,0           |                                           |
| <i>E. faecium</i>           | VRE+                               | 8/34,8                        | 1/25,0                            | 9/33,3             | $\chi^2 = 0,147$ ;<br>p = 0,702           |
|                             | VRE –                              | 15/65,2                       | 3/75,0                            | 18/66,7            |                                           |
|                             | Bcero                              | 23/100,0                      | 4/100,0                           | 27/100,0           |                                           |
| <i>E. coli</i>              | ESBL+                              | 4/66,7                        | 3/33,3                            | 7/46,7             | $\chi^2 = 1,607$ ;<br>p = 0,205           |
|                             | ESBL –                             | 2/33,3                        | 6/66,7                            | 8/53,3             |                                           |
|                             | Bcero                              | 6/100,0                       | 9/100,0                           | 15/100,0           |                                           |
| <i>P. aeruginosa</i>        | CRPa+                              | 1/50,0                        | 0/0,0                             | 1/100,0            | $\chi^2 = 1,333$ ;<br>p = 1,000           |
|                             | CRPa –                             | 1/50,0                        | 2/100,0                           | 3/100,0            |                                           |
|                             | Bcero                              | 2/100,0                       | 2/100,0                           | 4/100,0            |                                           |
| <i>S. maltophilia</i>       | R-TMP/SMX +                        | 2/100,0                       | 1/100,0                           | 3/100,0            | –                                         |
|                             | R-TMP/SMX –                        | 0/0,0                         | 0/0,0                             | 0/0,0              |                                           |
|                             | Bcero                              | 2/100,0                       | 1/100,0                           | 3/100,0            |                                           |

был достоверно выше (68,3% и 50,7%,  $p=0,022$ ). Анализ вероятности наступления летального исхода в зависимости от детекции конкретного возбудителя или профиля его резистентности не показал достоверного влияния отдельных патогенов и их фенотипических характеристик на возникновение неблагоприятного исхода у больных обеих групп. При этом установлено, что в группе больных НКВИ возникновение генерализованной инфекции сосудистого русла, вызванной любым потенциально резистентным патогеном, является неблагоприятным фактором наступления летального исхода ( $p=0,022$ ).

### Обсуждение

С момента диагностики первых случаев НКВИ происходило интенсивное накопление и анализ информации об особенностях патогенеза нового инфекционного заболевания, включая вопросы вторичных бактериальных инфекций. Одна из первых работ, посвященных этой проблеме, в которой был проведен анализ 1495 стационарных больных НКВИ, получавших лечение в г. Ухань (КНР), опубликована Li. J et al в сентябре 2020 г. [11]. Среди больных было выявлено 43 случая инфекций сосудистого русла, показана преобладающая роль грамотрицательной флоры, доля которой в общем спектре патогенов составила 62,8%, а грамположительные микроорганизмы — 37,2%. Полностью аналогичные данные на выборке больных 2020 г. получены и в нашей работе, где соотношение грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов у больных НКВИ составило 63,8% и 36,2%. В указанном исследовании [11] отмечено, что возбудителями, выделенными при посеве крови, были *K. pneumoniae* — 34,9%, *A. baumannii* — 20,9%, а также *S. hominis* — 11,6% и *E. faecium* — 9,3%. Ведущие патогены, установленные в нашем исследовании, в группе больных НКВИ были сходными: *K. pneumoniae* (31,5%), *A. baumannii* (24,6%) и *E. faecium* (18,5%). Можно отметить, что в нашем исследовании использована несколько иная методика анализа и другой выбор анализируемых микроорганизмов, что, вероятно, и повлияло на иное процентное соотношение выделенных культур. Напротив, в работе Bahcesci et al, при анализе 1055 стационарных больных НКВИ было выявлено преобладание *A. baumannii* (34,3%) и коагулазонегативных стафилококков (38,6%) [12]. Доля иных грамотрицательных микроорганизмов (*P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *E. coli*) была весьма низкой и составила 1,4–2,9%. При этом авторы отмечают, что важной особенностью микробиологической характеристики инфекции сосудистого русла является ее полимикробная этиология. В работе указано, что среди 69 больных у 18,8% пациентов (13 человек) отмечена смешанная флора. Нами

отмечен несколько более высокий показатель микробных ассоциаций при посеве крови — 22,8% (23/101 больных), несмотря на меньшее число анализируемых патогенов. Можно предположить, что при анализе всех микроорганизмов, выделенных при посеве крови, уровень смешанной флоры был бы еще выше. В целом, высокий уровень микробных ассоциаций, возможно, отражает контаминацию пациентов в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, где проходило лечение большинство больных.

Несмотря на значительное количество публикаций, касающихся уровня резистентности к АМП, в большинстве из них при анализе не разделяется субстрат, из которого был выделен микроорганизм, а в случае изучения возбудителей, выделенных из крови, не разделяются в сравнительном аспекте группы больных НКВИ и иными заболеваниями. Указанные факторы, наряду с базовым уровнем антибиотикорезистентности в регионе, где проводилось исследование, определяют весьма значительные различия показателей. В части работ проанализирован уровень резистентности к АМП среди всех выделенных у больных НКВИ возбудителей без разделения на место локализации инфекции (легкие, сосудистое русло, мочевыводящая система) [11, 13]. По результатам исследований общий уровень резистентных к антибиотикам микроорганизмов составляет от 29,3% до 75,5%. Опубликованы отдельные работы, в которых представлен уровень антибиотикорезистентности патогенов, выделенных при исследовании крови у 40 и 202 больных НКВИ. Результаты свидетельствуют, что среди энтерококков выявлено 19–30% штаммов, резистентных к ванкомицину, а доля MRSA составила 15%. Среди энтеробактерий резистентность к цефалоспорином 3 поколения была равна 41,1%; 50% *E. coli* имели ESBL фенотип; уровень резистентности к карбапенемам — в диапазоне от 7,1 до 33,3% [14, 15]. Представленные нами материалы демонстрируют, что при анализе результатов антибиотикограммы 101 больного НКВИ наблюдался очень высокий уровень резистентности выделенных из крови бактерий к антимикробным препаратам, в том числе среди грамотрицательных микроорганизмов устойчивость к карбапенемам *A. baumannii* и *K. pneumoniae* была отмечена у 96,9% и 81,6% штаммов соответственно; продуцентами ESBL были 66,7% штаммов *E. coli* и 18,4% штаммов *K. pneumoniae*. Среди грамположительных микроорганизмов выявлено 34,8% VRE и 18,2% MRSA штаммов.

### Заключение

Генерализованная инфекция, проявляющаяся бактериемией, у больных НКВИ является серьезным, потенциально жизнеугрожающим заболева-

нием. Среди этой категории больных в этиологической структуре чаще выявляется грамотрицательная микрофлора, преимущественно за счет *K. pneumoniae* и *A. baumannii*. Спектр патогенов, выделенных от больных НКВИ, характеризуется достоверно более высоким уровнем полимикробных ассоциаций с преобладанием в их составе грамотрицательных возбудителей. Анализ чувствительности к антимикробным препаратам выделенных культур свидетельствует о крайне высоком уровне их резистентности. Рациональная антимикробная терапия больным НКВИ должна проводиться только при объективном подтверждении наличия вторичной бактериальной инфекции.

### Литература

- Goto M, Al-Hasan MN. Overall burden of bloodstream infection and nosocomial bloodstream infection in North America and Europe. Clin Microbiol Infect 2013;19:501–9
- Лобзин, Ю.В. Руководство по инфекционным болезням. В 2 кн. / Ю.В. Лобзин, К.В. Жданов. — СПб.: Фолиант, 2011. — Кн. 1. — 4-е изд., доп. и перераб. — 664 с.
- Susana P Costa, Carla M Carvalho, Burden of bacterial bloodstream infections and recent advances for diagnosis, Pathogens and Disease, Volume 80, Issue 1, 2022, ftac027, <https://doi.org/10.1093/femspd/ftac027>
- Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the global burden of disease study. Lancet 2020;395:200–11.
- Пшеничная Н.Ю., COVID-19 — новая глобальная угроза человечеству / Н.Ю. Пшеничная [и др.] // Эпидемиол. инфекц. болезни. Актуал. вопр. — 2020. — № 10(1). — С. 6–13. — DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2020.10.1.6-13>
- Bradley J. Langford, Miranda So, Sumit Raybardhan, Valerie Leung, Duncan Westwood, Derek R. MacFadden, Jean-Paul R. Soucy, Nick Daneman, Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis, Clinical Microbiology and Infection, Volume 26, Issue 12, 2020, 1622-1629, <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.016>
- Акимкин В.Г. Пандемия COVID-19: новый виток нарастания антибиотикорезистентности / В.Г. Акимкин [и др.] // Инфекционные болезни. — 2021. — № 19 (3). — С. 133–138. — DOI: 10.20953/1729-9225-2021-3-133-138
- Langford BJ, So M, Simeonova M, Leung V, Lo J, Kan T, et al. Antimicrobial resistance in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. SSRN J [Internet] 2022 [cited 2022 May 12]; Available from: <https://www.ssrn.com/abstract-4099404>.
- Перфильева, Д.Ю. Антибиотикорезистентность микроорганизмов у пациентов с внебольничной пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), в многопрофильном стационаре города Томска / Д.Ю. Перфильева [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. — 2023. — С. 48–51. — DOI: 10.34215/1609-1175-2023-3-48-51
- Белобородов, В.Б. Методические рекомендации Российской некоммерческой общественной организации «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов», Межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), общественной организации «Российский Сепсис Форум» «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами» / В.Б. Белобородов [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. — 2020. — Т. 17, № 1. — С. 52–83. — <http://doi.org/10.21292/2078-5658-2020-17-1-52-83>.
- Etiology and antimicrobial resistance of secondary bacterial infections in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective analysis. Jie Li, Junwei Wang, Yi Yang, Peishan Cai, Jingchao Cao, Xuefeng Cai and Yu Zhang Antimicrobial Resistance and Infection Control (2020) 9:153 <https://doi.org/10.1186/s13756-020-00819-1>
- Bahceci I, Yildiz I E, Duran O F, et al. (February 18, 2022) Secondary Bacterial Infection Rates Among Patients With COVID-19. Cureus 14(2): e22363. DOI 10.7759/cureus.22363
- Ramos R., de la Villa S., GarcíaRamos S., Padilla B., GarcíaOlivares P., Piñero P., et al. COVID19 associated infections in the ICU setting: a retrospective analysis in a tertiary care hospital. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2021. DOI: 10.1016/J.EIMC.2021.10.014
- Kubin CJ, McConville TH, Dietz D, Zucker J, May M, Nelson B, Istorico E, Bartram L, Small-Saunders J, Sobieszczyk ME, Gomez-Simmonds A, Uhlemann AC. Characterization of Bacterial and Fungal Infections in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 and Factors Associated With Health Care-Associated Infections. Open Forum Infect Dis. 2021 May 5;8(6):ofab201. doi: 10.1093/ofid/ofab201. PMID: 34099978; PMCid: PMC8135866.
- Giannitsioti, E.; Louka, C.; Mamali, V.; Kousouli, E.; Velentza, L.; Papadouli, V.; Loizos, G.; Mavroudis, P.; Kranidiotis, G.; Rekleiti, N.; et al. Bloodstream Infections in a COVID-19 Non-ICU Department: Microbial Epidemiology, Resistance Profiles and Comparative Analysis of Risk Factors and Patients' Outcome. Microorganisms 2022, 10, 1314.

### References

- Goto M, Al-Hasan MN. Overall burden of bloodstream infection and nosocomial bloodstream infection in North America and Europe. Clin Microbiol Infect 2013;19:501–9
- Lobzin Yu.V. Rukovodstvo po infekcionnym boleznyam. V 2 kn. Kn. 1 — 4-e izd., dop. i pererab. / Yu.V. Lobzin, K.V. Zhdanov. — Sankt-Peterburg : Foliant, 2011. — 664 s. — ISBN 978-5-93929-218-4
- Susana P Costa, Carla M Carvalho, Burden of bacterial bloodstream infections and recent advances for diagnosis, Pathogens and Disease, Volume 80, Issue 1, 2022, ftac027, <https://doi.org/10.1093/femspd/ftac027>
- Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the global burden of disease study. Lancet 2020;395:200–11.
- Pshenichnaya N.YU., Veselova E.I., Semenova D.A., Ivanova S.C., ZHuravlev A.S. COVID-19 — novaya global'naya ugroza chelovechestvu // Epidemiol. infekc. bolezni. Aktual. vopr. 2020; 10(1): 6–13 DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2020.10.1.6-13>
- Bradley J. Langford, Miranda So, Sumit Raybardhan, Valerie Leung, Duncan Westwood, Derek R. MacFadden, Jean-Paul R. Soucy, Nick Daneman, Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis, Clinical Microbiology and Infection, Volume 26, Issue 12, 2020, 1622-1629, <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.016>
- Akimkin V.G., Tutel'yan A.V., SHulakova N.I., Voronin E.M. Pandemiya COVID-19: novyj vitok narastaniya antibiotikorezistentnosti. Infekcionnye bolezni. 2021; 19(3): 133–138. DOI: 10.20953/1729-9225-2021-3-133-138

8. Langford BJ, So M, Simeonova M, Leung V, Lo J, Kan T, et al. Antimicrobial resistance in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. SSRN J [Internet] 2022 [cited 2022 May 12]; Available from: <https://www.ssrn.com/abstract-4099404>.
9. D.YU. Perfil'eva, A.G. Miroshnichenko, V.YU. Perfil'ev, V.A. Bojkov, S.V. Baranovskaya, M.A. Babeshina, A.S. Sirotnina. Antibiotikorezistentnost' mikroorganizmov u pacientov s vnebol'nichnoj pnevmoniej, associirovannoj s novoj koronavirusnoj infekciej (COVID-19), v mnogoprofil'nom stacionare goroda Tomska., Tihoookeanskij medicinskij zhurnal, 2023, 48-51, DOI: 10.34215/1609-1175-2023-3-48-51
10. Beloborodov V.B., Gusarov V.G., Dekhnich A.V., Zamyatin M.N., Zubareva N.A., Zyryanov S.K., Kamysheva D.A., Klimko N.N., Kozlov R.S., Kulabuhov V.V., Polushin YU.S., Rudnov V.A., Sidorenko S.V., SHlyk I.V., Edel'shtejn M.V., YAKovlev S.V. Metodicheskie rekomendacii Rossijskoj nekommercheskoj obshchestvennoj organizacii «Associaciya anesteziologov-reanimatologov», Mezhhregional'noj obshchestvennoj organizacii «Al'yans klinicheskikh himioterapevtov i mikrobiologov», Mezhhregional'noj associacii po klinicheskoy mikrobiologii i antimikrobnoj himioterapii (MAKMAH), obshchestvennoj organizacii «Rossijskij Sepsis Forum» «Diagnostika i antimikrobnaya terapiya infekcij, vyzvannyh polirezistentnymi mikroorganizmami» // Vestnik anesteziologii i reanimatologii, Tom 17, No 1, 2020 стр 52-83. <http://doi.org/10.21292/2078-5658-2020-17-1-52-83>.
11. Etiology and antimicrobial resistance of secondary bacterial infections in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective analysis. Jie Li, Junwei Wang, Yi Yang, Peishan Cai, Jingchao Cao, Xuefeng Cai and Yu Zhang Antimicrobial Resistance and Infection Control (2020) 9:153 <https://doi.org/10.1186/s13756-020-00819-1>
12. Bahceci I, Yildiz I E, Duran O F, et al. (February 18, 2022) Secondary Bacterial Infection Rates Among Patients With COVID-19. Cureus 14(2): e22363. DOI 10.7759/cureus.22363
13. Ramos R., de la Villa S., GarcíaRamos S., Padilla B., GarcíaOliveres P., Piñero P., et al. COVID19 associated infections in the ICU setting: a retrospective analysis in a tertiary care hospital. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2021. DOI: 10.1016/J.EIMC.2021.10.014
14. Kubin CJ, McConville TH, Dietz D, Zucker J, May M, Nelson B, Istorico E, Bartram L, Small-Saunders J, Sobieszczyk ME, Gomez-Simmonds A, Uhlemann AC. Characterization of Bacterial and Fungal Infections in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 and Factors Associated With Health Care-Associated Infections. Open Forum Infect Dis. 2021 May 5;8(6):ofab201. doi: 10.1093/ofid/ofab201. PMID: 34099978; PMCID: PMC8135866.
15. Giannitsioti, E.; Louka, C.; Mamali, V.; Kousouli, E.; Velentza, L.; Papadouli, V.; Loizos, G.; Mavroudis, P.; Kranidiotis, G.; Rekleiti, N.; et al. Bloodstream Infections in a COVID-19 Non-ICU Department: Microbial Epidemiology, Resistance Profiles and Comparative Analysis of Risk Factors and Patients' Outcome. Microorganisms 2022, 10, 1314.

#### Авторский коллектив:

*Гусев Денис Александрович* — главный врач Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; заведующий кафедрой инфекционных болезней Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)660-42-42, e-mail: [gusevden-70@mail.ru](mailto:gusevden-70@mail.ru)

*Мусатов Владимир Борисович* — заместитель главного врача Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии медицинского института Санкт-Петербургского государственного университета, к.м.н., доцент; тел.: 8(812)660-42-42, e-mail: [doctormusatov@gmail.com](mailto:doctormusatov@gmail.com)

*Карнаухов Евгений Викторович* — заведующий инфекционным отделением Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; тел.: 8(812)660-60-06, e-mail: [zhenya-vk@yandex.ru](mailto:zhenya-vk@yandex.ru)

*Жданов Константин Валерьевич* — заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии медицинского института Санкт-Петербургского государственного университета, и.о. директора Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; тел.: 8(812)234-17-71, e-mail: [zhdanovkv.vma@gmail.com](mailto:zhdanovkv.vma@gmail.com)

*Гордеева Светлана Александровна* — заведующий централизованной бактериологической лабораторией Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; ассистент кафедры лабораторной диагностики Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; тел.: +7-996-732-60-73, e-mail: [svetalgor@mail.ru](mailto:svetalgor@mail.ru)

*Павлов Антон Валерьевич* — инженер по медицинскому оборудованию Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; тел.: +7-981-957-81-09, e-mail: [sajros@ro.ru](mailto:sajros@ro.ru)