

## Исследование особенностей микробного пейзажа и резистентности микроорганизмов у больных COVID-19

## The study features the microbial landscape and resistance of microorganisms in COVID-19 patients

УДК 616.33-005.1

Н.Б. Эсауленко<sup>1</sup>, О.В. Ткаченко<sup>1</sup>, С.П. Казаков<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны РФ, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Москва, Россия

**Резюме.** Устойчивость микроорганизмов к антибактериальным препаратам (АБП) в настоящее время — серьезнейшая угроза для здоровья людей и общественного здравоохранения.

Цель работы: проведение сравнительного анализа видового состава и устойчивости к противомикробным препаратам микроорганизмов, выделенных от пациентов во время пандемии новой коронавирусной инфекции в 2020 году, с выделенными от пациентов в 2019 году.

В ходе исследования изучены бактериальные штаммы, выделенные от больных с бактериальными осложнениями COVID-19, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии инфекционного центра в 2020 году, и от пациентов таких же отделений, проходивших лечение до пандемии новой коронавирусной инфекции в 2019 году.

Установлено, что структура, видовой состав и устойчивость микроорганизмов, полученных от пациентов в период пандемии в 2020 году, отличается от полученных у пациентов этих же отделений этого же лечебного учреждения в 2019 году. Значительно увеличилось количество полирезистентных и панрезистентных микроорганизмов, бактериальная микрофлора перераспределилась в сторону ответственной за бронхолегочные осложнения, в биоматериале, в том числе бронхо-альвеолярном лаваже, возросло количество дрожжеподобных грибов.

Мониторинг микробиологических штаммов позволит проанализировать структуру возбудителей в конкретном подразделении, уровни их устойчивости к противомикробным препаратам, а также выявлять механизмы распространения микрофлоры. Полученные данные будут способствовать назначению рациональной эмпирической антимикробной терапии и планированию профилактических мероприятий для предотвращения распространения госпитальной инфекции.

**Ключевые слова:** устойчивость, противомикробные препараты, COVID-19, микробиологический мониторинг

N.B. Esaulenko<sup>1</sup>, O.V. Tkachenko<sup>1</sup>, S.P. Kazakov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko, Ministry of Defense, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

**Abstract.** Summary of microorganisms' resistance to antibacterial drugs is now a major threat to human health and public health. The aim of the work was to conduct a comparative study of the species composition and resistance to antimicrobials of microorganisms isolated from patients during the pandemic of new coronavirus infection in 2020 with that from patients in 2019. The work examined bacterial strains isolated from patients with bacterial complicated COVID-19 in the intensive care unit of the Infectious Diseases Center in 2020 and from patients of the same departments treated before the pandemic of new coronavirus infection in 2019.

It has been established that the species composition and resistance of microorganisms, received from patients during the pandemic in 2020, differs from the received in patients of the same departments of the same hospital in 2019. The number of polyresistant and panresistant microorganisms has increased significantly, bacterial microflora redistributed to responsible bronchopulge complications, in biomaterial, including bronchoalveolar lavage, increased the number of yeast fungi.

Monitoring of microbiological strains will allow to analyze the structure of pathogens in a particular unit, levels of their resistance to antimicrobials, as well as to identify the distribution mechanisms of microflora. The findings will facilitate the prescribing of rational empirical antimicrobial therapy and the planning of proactive measures to prevent the spread of hospital infection.

**Keywords:** antibiotic resistance, antimicrobials, COVID-19, microbiological monitoring

**Введение.** Устойчивость к противомикробным препаратам (УПП), или антибиотикорезистентность во всем мире сегодня достигла крайней степени значимости. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) назвала УПП одной из 10 проблем, представляющих собой глобальную угрозу для здоровья и развития человечества. Согласно оценкам международных экспертов, УПП является причиной более 700 тысяч смертельных случаев в год, а к 2050 году эта цифра может увеличиться до 10 млн случаев [3, 5].

Возникновение УПП связано с постепенной мутацией бактерий, вирусов, грибов и паразитов и утратой ими восприимчивости к лекарственным препаратам, затрудняющей лечение инфекций и повышающей риск распространения, тяжелого течения и летального исхода болезней. В бюллетене ВОЗ вновь акцентируется внимание на том, что основной фактор появления лекарственно устойчивых патогенов — неправильное и избыточное применение противомикробных препаратов [5].

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в свою очередь сопровождалась широким применением противомикробных препаратов на ранних стадиях заболевания с целью предотвращения возможных бактериальных осложнений COVID-19, что рекомендовалось в том числе ранними версиями (версии 7–9) рекомендаций «Временные методические рекомендации профилактики, диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», раздел 5.1. «Этиотропное лечение». Это оказалось неверной стратегией, так как осложнением нередко выступает вирус-ассоциированное поражение легких [1, 6].

В настоящее время исследования особенностей микробного пейзажа и резистентности микроорганизмов в условиях применения антибиотиков широкого спектра у больных COVID-19 актуальны, так как в литературе на эту тему представлены единичные публикации.

**Цель.** Провести ретроспективное исследование пейзажа микробной флоры и устойчивости выделенных микроорганизмов к антибактериальным препаратам у пациентов с COVID-19 в отделении реанимации инфекционного центра многопрофильного стационара Москвы в 2020 году в сравнении с микрофлорой, выделенной в том же учреждении от пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в 2019 году, до пандемии новой коронавирусной инфекции.

**Материал и методы.** Изучены бактериальные штаммы, выделенные с мая по декабрь 2020 года от пациентов ОРИТ инфекционного центра многопрофильного стационара Москвы, проходивших лечение по поводу COVID-19. Сравнение изолированных микроорганизмов и их чувствительности к АБП проводилось с микроорганизмами, выделенными в ОРИТ

у пациентов без COVID-19 в 2019 году. Определение чувствительности к антибактериальным препаратам осуществлялось с помощью автоматических бактериологических анализаторов Vitek-2 Compact (Франция) и Phoenix M50 (США).

Результаты исследований оценивались в соответствии с критериями, установленными в национальных Клинических рекомендациях «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам» МАКМАХ, версия 2018 года.

В ОРИТ инфекционного центра в 2020 году бактериальная микрофлора распределилась следующим образом: 89% грамотрицательных и 11% грамположительных микроорганизмов. Кроме того, в 18,1% случаев течение заболевания осложнялось наличием в биоматериале грибов рода *Candida spp.* (в 1/3 случаев *C. albicans*, в остальных: *C. tropicalis* 3 случая, *C. parapsilosis*, *C. dublinensis*, *C. famata* по 2 случая; *C. lusitanae* и *C. auris* по 1 случаю). В 16% случаев роста бактериальной микрофлоры в посевах не выявлено.

Грамположительные микроорганизмы выявлены в основном у пациентов с COVID-19 в составе микст-инфекции и представлены *E. faecalis*, *E. faecium* и стафилококками: *S. aureus*, *S. warneri*, *S. lugdunensis*. Ведущая грамположительная флора 2019 года — *Enterococcus faecalis* и *S. aureus*.

Устойчивость грамположительной микрофлоры в данном исследовании нами не анализировалась ввиду небольшой ее этиологической значимости в 2020 году в инфекционном центре.

**В 2020 году в ОРИТ инфекционного центра у всех штаммов была выявлена крайне высокая степень резистентности. Так, к тигециклину обнаружена резистентность у 70% штаммов, к цефалоспорином III резистентность составила 100%, также была выявлена устойчивость до 100% к карбапенемам**

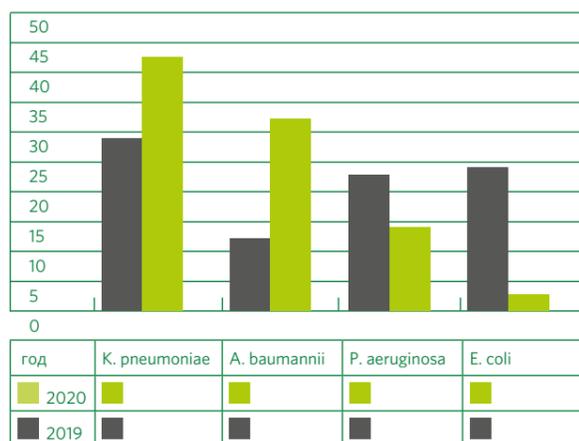


Рис. 1. Сравнительная характеристика пейзажа грамотрицательной микрофлоры пациентов с COVID-19 инфекционного и не инфекционного ОРИТ

Грамотрицательная флора, выделенная в ОРИТ инфекционного центра в 2020 году: *K. pneumoniae* — 43%, *A. baumannii* — 32%, *P. aeruginosa* — 14%, прочие (*P. mirabilis*, *E. coli* и некоторые другие микроорганизмы) — 11%. Все микроорганизмы обладали крайне высокой степенью резистентности и вырабатывали ферменты ESBL.

В 2019 году в ОРИТ ведущая грамотрицательная бактериальная микрофлора была представлена: *K. pneumoniae* — 28,2%, *E. coli* — 24,4%, *P. aeruginosa* — 22,3%, *A. baumannii* — 12%, другое — 13%.

Согласно разделу 5.4. Антибактериальная терапия при осложненных формах инфекции «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 10», Программе СКАТ (Стратегия контроля антимикробной терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: Российские клинические рекомендации, 2018, исследовалась чувствительность к следующим противомикробным препаратам: карбапенемам, аминогликозидам II и III поколения, тигециклину, цефалоспорином III, к триметоприм/сульфаметоксазолу, фторхинолонам II, ампициллин-сульбактаму, цефоперазон-сульбактаму [2, 4].

**Результаты.** В 2019 году в ОРИТ доля устойчивых изолятов *K. pneumoniae* к карбапенемам составляла 35,0%, к цефалоспорином III — 60,0%, к тигециклину — 63%.

В 2020 году в ОРИТ инфекционного центра у всех штаммов была выявлена крайне высокая степень резистентности. Так, к тигециклину обнаружена резистентность у 70% штаммов, к цефалоспорином III резистентность составила 100%, также была выявлена устойчивость до 100% к карбапенемам.

**Целесообразно продолжить мониторинг микробиологических штаммов, выделяемых от больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19, исследование их устойчивости к антибактериальным препаратам, дополнив его определением в микроорганизмах генов резистентности методом ПЦР диагностики, с целью назначения рациональной, обоснованной патогенетической терапии и предотвращения путей распространения госпитальной инфекции**

В 2019 году в ОРИТ устойчивость штаммов *A. baumannii* к ампициллин-сульбактаму составляла 45,1%, к фторхинолонам II — 71,2%, к карбапенемам — 70%, к триметоприм/сульфаметоксазолу — 49%.

В ОРИТ инфекционного центра в 2020 году были выявлены штаммы с высокой степенью резистентности к фторхинолонам II и к ампициллин-сульбактаму, устойчивость составила 100%. Все выявленные штаммы были устойчивы и к карбапенемам. К триметоприм/сульфаметоксазолу резистентность у пациентов с COVID-19 составила 89%.

Штаммы *P. aeruginosa* в 2019 году в ОРИТ были резистентны к аминогликозидам в 27% случаев, их устойчивость к цефалоспорином III составляла 71,7%, а к карбапенемам доходила до 66,7%. Было выявлено до 27% панрезистентных штаммов.

В ОРИТ инфекционного центра в 2020 году были получены данные с более высокой резистентностью к *P. aeruginosa*. Так, к аминогликозидам были резистентны 42% штаммов *P. aeruginosa*, к цефалоспорином III — 92%, а к карбапенемам устойчивость составила 92%. Значительно увеличилось количество панрезистентных штаммов *P. aeruginosa* — до 42%.

В 2020 году в ОРИТ инфекционного центра произошли заметные изменения пейзажа и резистентности бактериальной микрофлоры, выделенной от больных с COVID-19. Так, особенностью пейзажа грамотрицательной микрофлоры стало его перераспределение в ОРИТ инфекционного центра в 2020 году в сторону штаммов, ответственных за бронхолегочные осложнения. Количество штаммов *K. pneumoniae* увеличилось на 15%, *A. baumannii* — на 20%. Количество штаммов *E. coli* в 2020 году снизилось на 20%, отмечалось незначительное снижение количество штаммов *P. aeruginosa*, однако данный микроорганизм остался среди ведущих микроорганизмов, реализующих нозокомиальную инфекцию в ОРИТ (рис. 1). Анализ данных количества дрожжеподобных грибов рода *Candida* показал рост их высева на 9,4%.

В 2020 году в ОРИТ инфекционного центра выявлен резкий рост числа изолятов, устойчивых к АБП: среди штаммов *K. pneumoniae* выявлено нарастание резистентности к цефалоспорином III и карбапенемам на 40% и 65–100% соответственно, а к тигециклину — на 7%. Резистентность *A. baumannii* к фторхинолонам II, карбапенемам, ампициллин-сульбактаму также возросла до 100% — на 29%, 30% и 55% соответственно, к триметоприм/сульфаметоксазолу — на 40%. Резистентность *P. aeruginosa* к аминогликозидам увеличилась на 15%, к цефалоспорином III — на 20%, к карбапенемам на 25%. Количество панрезистентных штаммов *P. aeruginosa* поднялось на 15%. Наблюдалась тенденция роста антибиотикорезистентности и в отношении других антибактериальных препаратов.

**Обсуждение.** Проведенные исследования показывают, что у больных COVID-19 в ОРИТ отмечается увеличение числа УПП изолятов (среди основных выявляемых в нашем учреждении возбудителей нозокомиальной инфекции), увеличение количества панрезистентных форм микроорганизмов и грибов рода *Candida*. Причиной этих изменений могло стать нерациональное эмпирическое применение противомикробных препаратов у больных COVID-19 на раннем, догоспитальном этапе лечения, без получения убедительных признаков бактериальной инфекции [6].

**Выводы.** Целесообразно продолжить мониторинг микробиологических штаммов, выделяемых от больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19, исследование их устойчивости к антибактериальным препаратам, дополнив его определением в микроорганизмах генов резистентности методом ПЦР диагностики, с целью назначения рациональной, обоснованной патогенетической терапии и предотвращения путей распространения госпитальной инфекции [2, 6, 7, 8].

#### Литература/References

1. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 9» (утв. Министерством здравоохранения РФ 26 октября 2020 г.) [Temporary guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID - 19). Version 9» (approved by the Ministry of Health of the Russian Federation 26 October 2020). (In Russ)]. Доступно по: <https://base.garant.ru/74810808/>
2. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 10» (утв. Министерством здравоохранения РФ 8 февраля 2021 г.) [Temporary guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID - 19). Version 10» (approved by the Ministry of Health of the Russian Federation on February 8, 2021). (In Russ)]. Доступно по: <https://base.garant.ru/400292418/>
3. Методические рекомендации «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами». *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2020; 17(1). [Methodological recommendations «Diagnostics and antimicrobial therapy of infections caused by polyresistant microorganisms». *Bulletin of Anesthesiology and Resuscitation*. 2020; 17(1). (In Russ)].
4. Программа СКАТ (Стратегия контроля антимикробной терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: Российские клинические рекомендации / Под ред. Яковлева С.В., Брико Н.И., Сидоренко С.В., Проценко Д.Н. — М.: Перо, 2018. 156 с. [The SCAT program (Strategy for controlling antimicrobial therapy) in the provision of inpatient medical care: Russian clinical recommendations / Ed. by Yakovlev SV, Briko NI, Sidorenko SV, Protsenko DN — М.: Pero, 2018. 156 p.].
5. Устойчивость к противомикробным препаратам. Информационный бюллетень ВОЗ от 13 октября 2020 г. [Antimicrobial resistance. WHO Newsletter, 13 October 2020 (In Russ)]. Доступно по: <https://www.who.int/>
6. Зайцев А.А., Яковлев С.В., Козлов Р.С. и др. О применении антибактериальной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. *Терапевтический архив*. 2020; 92(11):4. [Zaitsev AA, Yakovlev SV, Kozlov RS, et al. About the use of antibacterial therapy in patients with a new coronavirus infection COVID-19. *Therapeutic Archive*. 2020; 92(11):4 (In Russ)].
7. Косякова К.Г., Эсауленко Н.Б., Каменева О.А. и др. Распространенность генов карбапенемаз, qacE, qacED1 и серА у множественно-резистентных грамотрицательных бактерий с различной чувствительностью к хлоргексидину. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2020; 19(5):49–60. [Kosyakova KG, Esaulenko NB, Kameneva OA, et al. Prevalence of carbapenemase, qacE, qacED1, and serA genes in multiple-resistant gram-negative bacteria with different sensitivity to chlorhexidine. *Epidemiology and vaccinoprophylaxis*. 2020; 19(5):49–60 (In Russ)]. doi: 10.31631/2073-3046-2020-19-5-49-60.
8. Эсауленко Н.Б., Каменева О.А., Косякова К.Г. и др. Нозокомиальные инфекции и микробиологический мониторинг в многопрофильных лечебных учреждениях. *Медицинский алфавит. Эпидемиология и гигиена*. 2018; 35(2):14–19. [Esaulenko NB, Kameneva OA, Kosyakova KG, et al. Nosocomial infections and microbiological monitoring in multidisciplinary medical institutions. *Medical alphabet. Epidemiology and hygiene*. 2018; 35(2):14–19 (In Russ)].