

УДК 615.015.8:615.33+616.2-008.87
 DOI: 10.34215/1609-1175-2023-3-48-51



Антибиотикорезистентность микроорганизмов у пациентов с внебольничной пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), в многопрофильном стационаре города Томска

Д.Ю. Перфильева¹, А.Г. Мирошниченко², В.Ю. Перфильев¹, В.А. Бойков¹, С.В. Барановская¹, М.А. Бабешина¹, А.С. Сиротина¹

¹ Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация

² Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Российская Федерация

Цель. Изучить структуру и антибиотикорезистентность микроорганизмов, выделенных из нижних дыхательных путей пациентов с внебольничной пневмонией, ассоциированной с COVID-19 в период с 2020 по 2022 год. **Материалы и методы.** Проанализировано 1714 медицинских карт стационарных пациентов ОГАУЗ «Городская клиническая больница № 3 им. Б.И. Альперовича» (г. Томск). В исследование включены случаи, имеющие документальное подтверждение диагноза «Внебольничная пневмония, ассоциированная с COVID-19». Респираторные образцы отбирались у пациентов в течение первых 24 часов при поступлении в стационар. **Результаты.** *Enterobacteriales* занимали первое место в общей структуре микроорганизмов (46%). Среди данной группы наиболее часто встречались *K. pneumoniae* и *K. oxytoca*. *K. pneumoniae* отличалась высокой частотой резистентности к карбапенемам. *Pseudomonadaceae* занимали второе место в общей структуре микроорганизмов (21%). Доля изолятов *P. aeruginosa*, нечувствительных к имипенему, меропенему и эртапенему составила 30, 23 и 25% соответственно. В исследовании отмечалась высокая резистентность *S. pneumoniae* к левофлоксацину (30%), эритромицину (60%) и ампициллину (60%). *Staphylococcus* заняли четвертое место в общей структуре и были представлены *S. aureus*. Все штаммы были чувствительны к ванкомицину, линезолиду и тигециклину. **Заключение.** Частота идентификации бактериальных патогенов у пациентов с внебольничной пневмонией, ассоциированной с COVID-19, не превышала 8%. В структуре микроорганизмов превалировали грамотрицательные бактерии, преимущественно представители семейства *Enterobacteriales*. Среди грамположительных бактерий ведущими патогенами выступали *Streptococcaceae*. Выделенные изоляты были достаточно разнообразны и имели неблагоприятный профиль устойчивости к антимикробной терапии.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, COVID-19, новая коронавирусная инфекция, пандемия COVID-19, пневмония, ассоциированная с COVID-19

Поступила в редакцию: 21.03.23. Получена после доработки: 24.03.23, 16.06.23, 25.06.23. Принята к публикации: 28.06.23

Для цитирования: Перфильева Д.Ю., Мирошниченко А.Г., Перфильев В.Ю., Бойков В.А., Барановская С.В., Бабешина М.А., Сиротина А.С. Антибиотикорезистентность микроорганизмов у пациентов с внебольничной пневмонией, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), в многопрофильном стационаре города Томска. Тихоокеанский медицинский журнал. 2023;3:48–51. doi: 10.34215/1609-1175-2023-3-48-51

Для корреспонденции: Перфильева Дарья Юрьевна – ассистент кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья Сибирского государственного медицинского университета (634050, г. Томск, Московский тракт, 2); ORCID: 0000-0002-1168-7405; тел. +7 (923) 561-38-26; e-mail: profileva.dy@ssmu.ru

Antibiotic resistance of microorganisms isolated from patients with community-acquired pneumonia associated with the new coronavirus infection (COVID-19) in a polyclinic hospital in the city of Tomsk

D.Y. Perfilieva¹, A.G. Myroshnychenko², V.Y. Perfilev¹, V.A. Boykov¹, S.V. Baranovskaya¹, M.A. Babeshina¹, A.S. Sirotnina¹

¹ Siberian State Medical University, Tomsk, Russia; ² South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

Aim. To study the structure and antibiotic resistance of microorganisms isolated from the lower respiratory tract of patients with community-acquired pneumonia associated with COVID-19 in the period from 2020 to 2022. **Materials and methods.** In total, 1714 medical records of patients admitted to the Alperovich City Clinical Hospital No. 3. The study included cases with the documented diagnosis of community-acquired pneumonia associated with COVID-19. Respiratory samples were collected from patients within the first 24 hours of admission to the hospital. **Results.** *Enterobacteriales* predominated in the overall structure of microorganisms (46%). Among this group, *K. pneumoniae* and *K. oxytoca* were the most common strains. *K. pneumoniae* was distinguished by a high frequency of resistance to carbapenems. *Pseudomonadaceae* ranked second in the overall structure of microorganisms (21%). The proportion of *P. aeruginosa* isolates insensitive to imipenem, meropenem, and ertapenem was 30%, 23%, and 25%, respectively. The study showed high resistance of *S. pneumoniae* to levofloxacin (30%), erythromycin (60%), and ampicillin (60%). *Staphylococcus* ranked fourth in the overall structure, represented by *S. aureus*. All strains were susceptible to vancomycin, linezolid, and tigecycline. **Conclusions.** The identification frequency of bacterial pathogens in patients with community-acquired pneumonia associated with COVID-19 did not exceed 8%. Gram-negative bacteria, mainly representatives of the *Enterobacteriales* family, prevailed in the structure of microorganisms. Among gram-positive bacteria,

Streptococcaceae were the leading pathogens. The obtained isolates were quite diverse in structure and exhibited an unfavorable profile of resistance to antimicrobial therapy.

Keywords: antibiotic resistance, COVID-19, new coronavirus infection, pandemic COVID-19, COVID-19 pneumonia

Received 21 March 2023; Revised 24 March, 16, 25 June 2023; Accepted 28 June 2023

For citation: Perfilieva D.Y., Myroshnychenko A.G., Perfilev V.Y., Boykov V.A., Baranovskaya S.V., Babeshina M.A., Sirotina A.S. Antibiotic resistance of microorganisms isolated from patients with community-acquired pneumonia associated with the new coronavirus infection (COVID-19) in a polyclinic hospital in the city of Tomsk. *Pacific Medical Journal*. 2023;3:48–51. doi: 10.34215/1609-1175-2023-3-48-51

Corresponding author: Perfileva Daria Yuryevna, Assistant of the Department of Health Organization and Public Health Siberian State Medical University (2 Moscovsky tract, Tomsk, 634050, Russia); ORCID: 0000-0002-1168-7405; phone: 8 (923) 561-38-26; e-mail: perfilieva.dy@ssmu.ru

Вирус SARS-CoV-2 вызывает повреждение эпителия дыхательных путей, нарушение его функциональной активности и изменение иммунного ответа, способствуя развитию бактериальных ко- и суперинфекций. Последние усугубляют прогноз COVID-19, затрудняют клиническую диагностику и лечение [1]. По литературным данным, до 74,6% госпитализированных пациентов с COVID-19 получают антимикробную терапию [2]. При этом данные о распространенности бактериальной коинфекции у таких пациентов значительно различаются. Сообщается о наличии документированной бактериальной коинфекции у госпитализированных пациентов с COVID-19 в пределах от 8 до 81% [3]. Это свидетельствует о необходимости проведения дополнительных исследований распространенности и структуры бактериальной коинфекции у пациентов с COVID-19.

Цель исследования состояла в изучении структуры и антибиотикорезистентности микроорганизмов, выделенных из нижних дыхательных путей пациентов с внебольничной пневмонией, ассоциированной с COVID-19, в период с 2020 по 2022 год.

Материалы и методы

Ретроспективное исследование проведено в ОГАУЗ «Городская клиническая больница № 3 им. Б.И. Альпера-ровича» (г. Томск), на базе которой с 2020 по 2022 г. был развернут респираторный госпиталь для лечения пациентов старше 18 лет с верифицированным диагнозом COVID-19. Проанализировано 1714 медицинских карт стационарных пациентов (форма 003/у) с документально подтвержденным диагнозом «Внебольничная пневмония, ассоциированная с COVID-19». Средний возраст пациентов, участвующих в исследовании, составил $63,5 \pm 1,0$ года. Минимальный возраст пациентов – 34 года, максимальный – 66 лет. Протокол исследования утвержден на заседании локального этического комитета ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (протокол № 8819 от 25.10.2021). Условия проведенных исследований соответствовали общепринятым нормам морали, соблюдены требования этических и правовых норм, а также прав, интересов и личного достоинства участников исследования. Респираторные образцы (мокрота или бронхоальвеолярный лаваж) отбирались у пациентов в течение первых 24 часов при поступлении в стационар. Этиологически значимым считали выделение штаммов в количестве: из бронхоальвеолярного

лаважа (БАЛ) $> 10^4$ КОЕ/мл, из мокроты $\geq 10^5$ КОЕ/мл. Чувствительность к антимикробным препаратам (АМП) определяли дискоинфузионным методом. Анализ результатов проводился путем измерения диаметра зоны подавления роста, интерпретацию полученных данных осуществляли на основании критериев Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST). Учет выделенных штаммов осуществлялся с помощью программ микробиологического мониторинга WHONET и AMRcloud.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения Microsoft Office Excel, Statistica 10.

Результаты исследования

В ходе исследования получено 136 положительных посевов из нижних дыхательных путей (45 – БАЛ, 91 – мокрота), что составило 8% от общего количества образцов. В структуре патогенов, полученных от пациентов с внебольничной пневмонией, ассоциированной с COVID-19, было выделено 8 основных групп (таблица).

В общей микробиологической структуре пре-валировали грамотрицательные микроорганизмы (72%). В 35% случаев этиологически значимые возбудители были ассоциированы с грибами рода *Candida*. Представители семейства *Enterobacteriales* занимали первое место в общей структуре микроорганизмов (46%). Среди данной группы наиболее часто встречались *K. pneumoniae* (65%) и *K. oxytoca* (19%). Резистентность *K. pneumoniae* к цефалоспоринам

Таблица
Структура групп микроорганизмов, выделенных от пациентов с внебольничной пневмонией, ассоциированной с COVID-19

Группа микроорганизмов	N	%
<i>Enterobacteriales</i>	62	46
<i>Pseudomonadaceae</i>	30	21
<i>Streptococcaceae</i>	26	19
<i>Staphylococcus</i>	9	7
<i>Moraxellaceae</i>	4	3
<i>Enterococcus</i>	3	2
<i>Neisseriaceae</i>	1	1
<i>Stenotrophomonas</i>	1	1
Всего	136	100

III–IV поколения выявлена более чем у 78% изолятов. *K. pneumoniae* отличалась высокой частотой резистентности к карбапенемам (меропенему, имипенему и эртапенему) – 41, 40 и 54% соответственно. Все штаммы *K. pneumoniae* проявляли чувствительность к цефтазидиму/авибактаму. Также высокая активность сохранялась у амикацина, резистентность к которому составила 14%. *K. oxytoca* проявляла резистентность к цефалоспоринам III–IV поколения более чем в 78% случаев. Устойчивость *K. oxytoca* к меропенему, имипенему и эртапенему составила 22, 40 и 30% соответственно. Все штаммы *K. oxytoca* были чувствительны к цефтазидиму/авибактаму и амикацину.

Представители семейства *Pseudomonadaceae* занимали второе место в общей структуре микроорганизмов (21%). Группа была представлена *P. aeruginosa*. Доля изолятов *P. aeruginosa*, нечувствительных к имипенему, меропенему и эртапенему, составила 30, 23 и 25% соответственно. Резистентность к фторхинолонам составляла для ципрофлоксацина 20%, для левофлоксацина – 32%. *P. aeruginosa* в 86% была чувствительна к амикацину.

Группа микроорганизмов *Streptococcaceae* была представлена *S. pneumoniae*. Отмечалась высокая резистентность *S. pneumoniae* к левофлоксацину (30%), эритромицину (60%) и ампициллину (60%). При этом все штаммы *S. pneumoniae* были чувствительны к ванкомицину и линезолиду.

Представители семейства *Staphylococcus* в общей структуре патогенов составили 7% и заняли четвертое место. Среди данной группы микроорганизмов были идентифицированы *S. aureus*. Все штаммы были чувствительны к ванкомицину, линезолиду и тигециклину. Из 9 штаммов *S. aureus* 4 штамма (44%) являлись метицillinрезистентными (MRSA). Наблюдался высокий уровень резистентности *S. aureus* к ципрофлоксацину (67%).

В нашем исследовании идентифицировано 4 изолятов *Acinetobacter* sp. Все они были выделены из мокроты. Резистентность к меропенему, имипенему и эртапенему проявляли соответственно 25, 25 и 33% изолятов.

Семейство *Enterococcus* было представлено двумя изолятами *E. faecalis* и одним изолятом *E. faecium*. Все штаммы были чувствительны к линезолиду, ванкомицину, тигециклину. *E. faecium* проявлял резистентность к ампициллину. Отмечен один случай выделения *St. malophilia* из мокроты пациента 66 лет.

Обсуждение полученных данных

По результатам нашего исследования у 8% пациентов с внебольничной пневмонией, ассоциированной с COVID-19, наблюдалось выделение бактериальных патогенов, что согласуется с зарубежными данными. В многоцентровом ретроспективном исследовании в Турции было установлено, что 28,2% пациентов с диагнозом COVID-19 имели клинический диагноз бактериальной инфекции, при этом только в 7,1% случаев диагноз был подтвержден бактериологически

[4]. В систематическом обзоре, опубликованном в 2021 году и посвященном изучению частоты использования антибиотиков у пациентов с COVID-19, сообщается, что средняя частота назначения антибиотиков составляла 74,0%. При этом противовирусные препараты использовались у 56,9% пациентов, а глюкокортикоиды назначались в 36,9% случаев [5]. В многоцентровом когортном исследовании США с участием 1705 пациентов было установлено, что наиболее часто в качестве эмпирической антимикробной терапии у пациентов с COVID-19 назначались цефтриаксон, ванкомицин, доксициклин, цефепим, азитромицин [6]. Авторы отмечают, что в 25,8% случаев пациентам назначались АМП, активные в отношении *MRSA*, а в 26,3% случаев – против *P. aeruginosa*. В похожем кросс-секционном исследовании, проведенном в Непале, распространенность применения антибиотиков у пациентов с COVID-19 достигала 98,1%. Около 71,15% пациентов получали лечение двумя и более АМП. Средняя продолжительность применения антибиотиков при этом составила 6,33 дня. Отмечается, что использовалось семнадцать антибиотиков, принадлежащих к семи различным классам. Наиболее распространенным классом используемых антибиотиков были цефалоспорины (81,73%) и макролиды (54,81%) [7].

Наличие коинфекции повышает риск неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19 [8]. Состав микрофлоры дыхательных путей закономерно меняется в ответ на внедрение вирусных респираторных агентов. Одной из основных причин присоединения бактериальной флоры является колонизация, связанная с ослаблением иммунного статуса пациента, и, как следствие, облегчение проникновения условно-патогенных микроорганизмов. Наиболее распространенными возбудителями коинфекций у пациентов с COVID-19 являются *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *E. coli*, *St. malophilia* и *E. cloacae*. Из грамположительных микроорганизмов основная этиологическая роль принадлежит *S. hominis*, *S. epidermidis*, *E. faecium*, *E. faecalis* и *S. aureus* [9]. В нашем исследовании среди грамотрицательных бактерий преобладали *K. pneumoniae* и *K. oxytoca*, *P. aeruginosa* среди грамположительных – *S. pneumoniae* и *S. aureus*. Во время пандемии COVID-19 отмечалось снижение частоты выделения *S. pneumoniae* по сравнению с периодом до ее начала [10]. В нашем исследовании *Streptococcaceae* заняли третье место в общей структуре патогенов. Представители семейства *Staphylococcaceae* – редкие инфекционные агенты в структуре микроорганизмов, выделенных от пациентов с COVID-19. По данным систематического обзора S.S. Adeiza и др. [11], средняя частота коинфекции *S. aureus* и COVID-19 в мире составляет 25,6%. В настоящем исследовании она не превышала 8%.

Широкое эмпирическое назначение АМП у пациентов с COVID-19 вызывает опасение в распространении резистентности у микроорганизмов, имеющих клиническое значение в будущем. Сообщается, что пациенты с COVID-19 более подвержены колонизации

микроорганизмами с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ). Во время пандемии наблюдалась «перегрузка» системы здравоохранения, в том числе проявившаяся в нехватке коек для данной категории пациентов. Такая ситуация осложнила реализацию мер по эффективной изоляции больных и инфекционному контролю. Общая распространенность коинфекций, вызванных резидентными бактериальными и грибковыми микроорганизмами, составляет 24%. В структуре микроорганизмов с МЛУ превалируют *MRSA*, карбапенеморезистентные *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* и мультирезидентный *Candida auris* [12]. В нашем исследовании наиболее часто определяются бактерии семейства *Enterobacteriales*. По данным Н. Mahmoudi и др. [13], ведущими патогенами у пациентов с COVID-19 являются *Klebsiella* и *E. coli*. Авторы установили, что изоляты *Enterobacteriales* имеют высокую устойчивость к котримоксазолу (74%), пиперациллину (67,5%), цефтазидиму (47,5%) и цефепиму (42,5%), при этом все изоляты чувствительны к амикацину (100%) [13].

В отечественном исследовании среди представителей *Enterobacteriales* превалировала *K. pneumoniae*. Отмечается устойчивость представителей семейства *Enterobacteriales* к пенициллинам, а также к цефалоспоринам III поколения [9]. Высокий уровень резидентности представителей семейства *Enterobacteriales* может быть ассоциирован с инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи (ИСМП). Риск ИСМП у данной когорты больных, вероятно, связан с длительным пребыванием в реанимационных госпиталях, использованием препаратов, обладающих иммуносупрессивным действием, а также частыми межгоспитальными передоводами пациентов, приводящими к неконтролируемому распространению госпитальных штаммов.

Заключение

В структуре микроорганизмов, идентифицированных у пациентов с COVID-19, превалировали грамотрицательные бактерии, преимущественно представители семейства *Enterobacteriales*. Среди грамположительных бактерий ведущими патогенами выступали микроорганизмы семейства *Streptococcaceae*. Выделенные изоляты были достаточно разнообразны и имели неблагоприятный профиль устойчивости к АМП. Частота идентификации бактериальных патогенов у пациентов не превышала 8%.

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

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – МАГ, ПВЮ, БВА

Сбор и обработка материала – ПДЮ

Статистическая обработка – САС

Написание текста – ПДЮ

Редактирование – ПДЮ, БМА, БСВ

Литература / References

1. Langford BJ, So M, Rayborthan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR, Daneman N. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clinical microbiology and infection*. 2020;26(12):1622–9. doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.016
2. Langford BJ, So M, Rayborthan S, Leung V, Soucy JPR, Westwood D, MacFadden DR. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clinical microbiology and infection*. 2021;24(4):520–31. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.12.018
3. Bao L, Zhang C, Dong J, Zhao L, Li Y, Sun J. Oral microbiome and SARS-CoV-2: beware of lung co-infection. *Frontiers in microbiology*. 2020;11:1840. https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01840
4. Şencan İ, Çağ Y, Karabay O, Kurtaran B, Güçlü E, Öğütlü A, Ağalar C. Antibiotic use and influencing factors among hospitalized patients with COVID-19: a multicenter point-prevalence study from Turkey. *Balkan Medical Journal*. 2022;39(3):209. doi: 10.4274/balkanmedj.galenos.2022.2021-11-62
5. Chedid M, Waked R, Haddad E, Chetata N, Saliba G, Chouair J. Antibiotics in treatment of COVID-19 complications: a review of frequency, indications, and efficacy. *Journal of infection and public health*. 2021;14(5): 570–6. https://doi.org/10.1016/j.jiph.2021.02.001
6. Vaughn VM, Gandhi TN, Petty LA., Patel PK, Prescott HC, Malani AN, Flanders SA. Empiric antibacterial therapy and community-onset bacterial coinfection in patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a multi-hospital cohort study. *Clinical Infectious Diseases*. 2019;72(10): e533-e541. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1239
7. Thapa B, Pathak SB, Jha N, Sijapati MJ, Shankar PR. Antibiotics Use in Hospitalised COVID-19 Patients in a Tertiary Care Centre: A Descriptive Cross-sectional Study. *JNMA: Journal of the Nepal Medical Association*. 2022;60(141):625. doi: 10.31729/jnma.7394
8. Musuuza JS, Watson L, Parmasad V, Putman-Buehler N, Christensen L, Safdar N. Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2021;16(5): e0251170. doi:10.1371/journal.pone.0251170
9. Криворучко И.В., Каширина Л.А., Притулина Ю.Г. Микробиологическое исследование микрофлоры мокроты пациентов с внебольничной пневмонией, вызванной вирусом SARS-CoV-2. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2021;26(4):20–4. [Krivoruchko IV, Kashirina LA, Pritulina YuG. Microbiological examination of sputum microflora in patients with community-acquired pneumonia which was caused by sarscov-2 virus. *Bulletin of the Ivanovo Medical Academy*. 2021;26(4): 20–4 (In Russ.)]. doi: 10.52246/1606-8157_2021_26_4_20
10. Авдеева М.Г., Кулбужева М.И., Зотов С.В., Журавлева Е.В., Яцкова А.В. Микробный пейзаж у госпитальных больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, сравнительная антибиотикорезистентность с «доковидным» периодом: проспективное исследование. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2021;28(5):14–28. [Avdeeva MG, Kulbuzheva MI, Zотов SV, Zhuravleva YeV, Yatsukova AV. 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 (In Russ.)]. doi: 10.25207/1608-6228-2021-28-5-14-28
11. Adeiza SS, Shuaibu AB, Shuaibu GM. Random effects meta-analysis of COVID-19/S. aureus partnership in co-infection. *GMS hygiene and infection control*. 2020;15. doi: 10.3205/dgkh000364
12. Kariyawasam RM, Julien DA, Jelinski DC, Larose SL, Rennert-May E, Conly JM, Barkema HW. Antimicrobial resistance (AMR) in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis (November 2019–June 2021). *Antimicrobial Resistance & Infection Control*. 2022;11(1):45. doi: 10.1186/s13756-022-01085-z
13. Mahmoudi H. Bacterial co-infections and antibiotic resistance in patients with COVID-19. *GMS hygiene and infection control*. 2020; 15:Doc35. doi: 10.3205/dgkh000370