

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

УДК 616.98

Этиологическая структура и клинико-эпидемиологическая характеристика инфекций кровяного русла, вызванных резистентными микроорганизмами, у больных новой коронавирусной инфекцией

*В. Б. Мусатов^{1,2}, А. А. Яковлев^{1,3}, С. А. Гордеева²,
Т. В. Носкова², А. Я. Комарова¹*

¹ Санкт-Петербургский государственный университет,
Российская Федерация, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

² Клиническая инфекционная больница им. С. П. Боткина,
Российская Федерация, 191167, Санкт-Петербург, ул. Миргородская, 3

³ Акционерное общество «Городская страховая медицинская компания»,
Российская Федерация, 191025, Санкт-Петербург, Кузнечный пер., 2–4

Для цитирования: Мусатов В. Б., Яковлев А. А., Гордеева С. А., Носкова Т. В., Комарова А. Я. Этиологическая структура и клинико-эпидемиологическая характеристика инфекций кровяного русла, вызванных резистентными микроорганизмами, у больных новой коронавирусной инфекцией // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2024. Т. 19. Вып. 2. С. 156–168. <https://doi.org/10.21638/spbu11.2024.205>

Инфекционные заболевания, вызванные резистентными патогенами, являются серьезной проблемой общественного здравоохранения. Генерализованные формы резистентных инфекций с вовлечением в патологический процесс сосудистого русла часто ассоциированы с нерациональным применением антимикробных препаратов. Пандемия новой коронавирусной инфекции явилась значимым фактором, определившим дальнейшие негативные тенденции в развитии антибиотикорезистентности. Цель исследования — изучить спектр микроорганизмов и провести анализ клинико-эпидемиологических данных у больных новой коронавирусной инфекцией, переносящих инфекции кровяного русла, вызванные резистентными бактериальными патогенами, в первые 10 месяцев развития пандемии. Показано, что резистентные грамотрицательные микроорганизмы являются ведущей этиологической причиной возникновения инфекций кровяного русла среди госпитализированных больных. *A. baumannii* в качестве моноэтиологического агента или в составе микробных ассоциаций является

© Санкт-Петербургский государственный университет, 2024

преобладающим возбудителем генерализованных инфекций у больных новой коронавирусной инфекцией. Высокий уровень коморбидности по индексу Charlson и предшествующие курсы антимикробной терапии могут расцениваться как потенциальные догоспитальные предикторы контаминации резистентными патогенами. Тяжелое течение новой коронавирусной инфекции с формированием феномена иммуносупрессии и возникновение сепсиса определяют высокий уровень госпитальной летальности. Присоединение генерализованных инфекций является крайне неблагоприятным фактором, ухудшающим прогноз на выздоровление.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, инфекция сосудистого русла, резистентные микроорганизмы, индекс Charlson, шкалы Pitt и quick Pitt.

Введение

Резистентность патогенных и условно-патогенных микроорганизмов является серьезной проблемой современной медицины. От инфекций, вызванных резистентными микроорганизмами, в мире каждый год умирает более 700 тыс. больных с прогнозируемым ростом числа летальных исходов к 2050 г. до 10 млн случаев. В Российской Федерации по оценочным данным ежегодно возникает около 2,3 млн случаев нозокомиальных инфекций [1]. Считается, что каждый год в странах Европейского союза инфекции, вызванные резистентными к антимикробным препаратам (АМП) патогенами и связанные с оказанием медицинской помощи, являются причиной более 426 тыс. случаев заболеваний, включая 33 100 летальных исходов [2]. Заболевания, вызываемые резистентными к АМП микроорганизмами, имеют свои клинико-эпидемиологические особенности и характеризуются, как правило, тяжелым течением, при этом наиболее тяжело протекают инфекции сосудистого русла, включая сепсис. Всемирная организация здравоохранения признала резистентность к АМП растущей угрозой для здравоохранения в мировом масштабе¹.

Пандемия новой коронавирусной инфекции (НКВИ), возникшая в декабре 2019 г., явилась глобальной проблемой здравоохранения [3, 4]. Отсутствие этиотропной терапии НКВИ и необоснованно широкое включение АМП в состав ранних протоколов лечения определяют необоснованно высокий уровень антимикробной терапии. Несмотря на сформулированные критерии назначения АМП при НКВИ в соответствии с временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», опубликованными в 2020 г., до 90 % больных в первые месяцы пандемии получали антибиотики, что является предиктором развития антимикробной резистентности у этой категории пациентов [5]. В обзоре, представленном в 2022 г., обсуждаются отдельные причины высокого уровня назначения АМП больным НКВИ. Указывается, что на раннем этапе развития пандемии отсутствовали клинические рекомендации о тактике применения антимикробной терапии. Отдельно оговаривается неприемлемость эмпирической этиотропной терапии сепсиса при НКВИ, так как патологический процесс в этом случае имеет иной, не бактериальный, механизм развития. Итогом этих и иных факторов являлся крайне высокий уровень необоснованного использования АМП: лишь 10 % пациентов с НКВИ, находящихся на

¹ Возрастающая угроза развития антимикробной резистентности. Возможные меры // Всемирная организация здравоохранения. 2013. URL: http://antimicrob.net/wp-content/uploads/WHO-2012_Rezistentnost-Vozmozhnye-mery_russkiy.pdf (дата обращения: 27.05.2024).

стационарном лечении, имели признаки вторичной бактериальной инфекции, однако от 70 до 97 % пациентов получали антибиотики². По данным мета-анализа 50 исследований, до 32 % госпитализированных больных с НКВИ получают лечение в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, что в свою очередь обуславливает широкое применение у них АМП и высокую вероятность контаминации пациента резистентными микроорганизмами [6]. Все это позволяет определить НКВИ и особенно тяжелые варианты ее течения как фактор развития инфекций, вызванных резистентными микроорганизмами, включая инфекции кровяного русла. Цель исследования — изучить спектр микроорганизмов и провести анализ клинико-эпидемиологических данных у больных НКВИ с инфекциями кровяного русла, вызванными резистентными бактериальными патогенами.

Методы

Проведен ретроспективный анализ данных историй болезней пациентов, находившихся на стационарном лечении в Санкт-Петербургской клинической инфекционной больнице им. С. П. Боткина с диагнозом НКВИ, при бактериологическом исследовании крови которых были выделены резистентные микроорганизмы.

В исследование были включены все случаи НКВИ в период с 5 марта по 31 декабря 2020 г. Диагноз устанавливался на основании временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Минздрава России, актуальных на момент установления диагноза.

В соответствии с методическими рекомендациями 2020 г. к резистентным микроорганизмам были отнесены патогены, которые объединены термином «наиболее проблемные резистентные возбудители нозокомиальных инфекций»: *Enterobacterales*, продуцирующие карбапенемазы (CPE) или продуцирующие β -лактамазы расширенного спектра (ESBL); *Staphylococcus* spp., устойчивые к β -лактамам антибиотикам, за исключением анти-MRSA цефемов; *Enterococcus* spp., устойчивые к ванкомицину (VRE); *Acinetobacter baumannii* complex, устойчивые к карбапенемам (CRAB, включая штаммы, продуцирующие карбапенемазы); *Stenotrophomonas maltophilia*, устойчивые к триметоприму/сульфаметоксазолу; *Burkholderia cepacia* complex; *Pseudomonas aeruginosa*, устойчивые к карбапенемам (CRPa, включая штаммы, продуцирующие карбапенемазы) [1].

Наряду со стандартными клинико-лабораторными исследованиями, больным выполнялось исследование крови для определения концентрации С-реактивного белка (СРБ) иммунотурбидиметрическим методом (норма — 0–5 мг/л) и количественное определение прокальцитонина (ПКТ) иммунофлуоресцентным методом VIDAS BRAHMS (норма — менее 0,05 нг/мл). С целью клинической оценки динамики лабораторных данных все показатели были разделены на сегмент № 1, который включал значения максимального отклонения от референтных показателей за весь период стационарного лечения, и сегмент № 2 — результаты обследования, сделанные непосредственно перед или после забора крови, по результатам которого был выделен резистентный микроорганизм.

² Antibiotic Resistance: An Underrecognized Crisis From the COVID-19 Pandemic A COVID-19 Crisis // Medscape. 2022. URL: <https://www.medscape.com/viewarticle/969683> (дата обращения: 27.05.2024).

Образцы крови забирались в рекомендованные производителем флаконы, последующее исследование проводилось на автоматизированной системе культивирования микроорганизмов Bact Alert — 3D® и бактериологическом анализаторе BD Bactec FX40®. Выявление положительных образцов проходило, как правило, в первые сутки инкубации. Идентификация микроорганизмов проводилась на масс-спектрометре Vitek MS®. Чувствительность микроорганизмов к АМП с использованием метода минимальных ингибирующих концентраций осуществлялась на микробиологическом анализаторе Vitek-2®. Оценка чувствительности и интерпретация результатов проводилась в соответствии со стандартами Европейского комитета по определению чувствительности к антибиотикам (EUCAST, 2020 г.).

Для объективизации степени тяжести коморбидной патологии был использован индекс Charlson, который представляет собой балльную систему оценки возраста и наличия определенных сопутствующих заболеваний [7]. Индекс позволяет прогнозировать риск смерти у больного с отягощенным коморбидным фоном. У больных сепсисом, находящихся на интенсивной терапии, проведена оценка органной недостаточности по шкале SOFA (Sequential Organ Failure Assessment).

Выполнен анализ возможности применения шкалы Pitt при выявлении «наиболее проблемных резистентных возбудителей нозокомиальных инфекций» у больных НКВИ. Шкала была разработана для прогнозирования риска смерти пациентов с бактериемией, вызванной *P. aeruginosa*; затем была показана ее применимость при других возбудителях инфекций кровотока. Шкала ранжируется от 0 до 14 баллов [8]. Кроме того, был выполнен расчет ускоренного показателя оценки на основе шкалы quick Pitt, которая была предложена в 2019 г. [9]. Индекс использует меньшее число показателей с сохранением его высокого прогностического значения.

Статистическая обработка данных выполнена в программе SPSS Statistics 23.0, оценивалась медиана показателя (Me) и интерквартильный размах (значение 25 и 75 перцентилей).

Результаты и их обсуждение

Всего в 2020 г. в центральной бактериологической лаборатории у 28 больных НКВИ при исследовании крови были выделены патогены, относящиеся к наиболее проблемным резистентным возбудителям нозокомиальных инфекций. Лабораторное подтверждение диагноза НКВИ методом цепной полимеразной реакции было осуществлено в 27 случаях, в одном случае диагноз установлен на основании типичной клинико-инструментальной картины и данных эпидемиологического анамнеза. Всего у 28 пациентов выполнено 199 бактериологических исследований крови, средняя кратность забора крови составила 7,1 раза с максимальными значениями от 2 до 18 исследований. По результатам анализа получено 93 положительных результата (46,7% от всех исследований) с выделением 117 микроорганизмов, включая 81 культуру, относящуюся к группе наиболее проблемных резистентных возбудителей нозокомиальных инфекций, и 36 иных культур.

Среди 28 пациентов соотношение мужчин и женщин было примерно равным — 15 и 13 больных соответственно. Медиана возраста составила 60 лет (44,4; 71,0). Абсолютное большинство пациентов имели широкий спектр фоновой и кон-

курирующей патологий, влияющих на течение основного заболевания НКВИ, тяжесть и исходы инфекции кровяного русла. Только у одной пациентки отсутствовали сопутствующие заболевания, классифицируемые в индексе коморбидности Charlson (индекс равен 0). Медиана показателя индекса коморбидности составила 6,0 (5,0; 9,0) с максимальным значением равным 17 (табл. 1). Высокое среднее значение индекса отражает значительное число сопутствующих заболеваний, негативно влияющих на течение основного заболевания.

Таблица 1. Распределение пациентов в зависимости от значения индекса коморбидности Charlson

Значение индекса коморбидности Charlson	Абсолютное число пациентов	Доля пациентов, %
1	3	11,1
3	2	7,4
4	1	3,7
5	5	18,6
6	3	11,1
7	3	11,1
8	2	7,4
9	4	14,8
10	2	7,4
12	1	3,7
17	1	3,7

Наряду с различными патологическими состояниями, включенными в индекс коморбидности Charlson, в настоящее время определены иные прогностически важные нозологии, не учитываемые при подсчете баллов, но являющиеся предикторами неблагоприятного течения различных инфекционных заболеваний, включая НКВИ. К ним относятся: анемия (12 случаев), ожирение II–III степени (8 случаев), сердечно-сосудистые заболевания, протекающие без тяжелых органических осложнений (6 случаев) и нецирротическая стадия хронического вирусного гепатита В или С (3 случая). У части больных наблюдалось сочетание указанных заболеваний.

У 4 из 13 женщин НКВИ возникла в III триместре беременности (на сроке 27, 28, 36 и 37 недель беременности). В стационаре оперативное родоразрешение операцией кесарева сечения было выполнено трем женщинам на сроке 28, 31 и 38 недель, в одном случае наблюдались роды на 37 неделе беременности через естественные родовые пути.

Медиана длительности пребывания в стационаре до момента детекции возбудителя была равна 14 дням (11,0; 20,0) с максимальными значениями от 3 до 73 дней. При этом средний период нахождения в стационаре после выделения возбудителя составил 19 дней (11,0; 29,0).

Ретроспективный характер анализа данных и тяжелое состояние больных явились важнейшими факторами, ограничивающими проведение углубленного анализа эпидемиологических предпосылок развития инфекции кровяного русла, вызванных резистентными микроорганизмами. Было установлено, что в течение 12 месяцев до настоящей госпитализации АМП применяли 11 больных, в том числе 3 пациента в процессе амбулаторного лечения и 8 пациентов, находившихся на стационарном лечении. Из 8 больных, ранее пролеченных в стационарах, 6 пациентов были непосредственно переведены из других медицинских учреждений с диагнозом НКВИ, а еще два пациента, поступившие из дома, ранее получали стационарное лечение по соматическому и онкогематологическому заболеваниям. Всем больным осуществлялись множественные парентеральные вмешательства — забор крови, внутривенные инфузии, внутримышечное введение лекарственных средств.

У 6 пациентов, переведенных из других учреждений, выделен широкий спектр резистентных патогенов: в трех случаях — *A. baumannii*, в том числе в одном случае в сочетании с *E. faecium* VRE, в двух случаях — *K. pneumoniae* ESBL, в одном случае — *S. aureus* MRSA. Кроме того, у одного больного, поступившего из дома, на вторые сутки от момента госпитализации был осуществлен забор крови и мокроты, при котором из обоих биообразцов был выделен резистентный микроорганизм (*K. pneumoniae* ESBL). Таким образом, у каждого четвертого пациента (7 больных) выявлены предпосылки контаминации патогеном на этапе до поступления в инфекционный стационар.

Наиболее частым потенциальным фактором инфицирования резистентным микроорганизмом явилось тяжелое течение НКВИ, потребовавшее оказания помощи в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, где проходили лечение 26 из 28 пациентов. Медиана длительности их пребывания в отделении составила 11,5 дня (5,75; 19,50). В процессе комплексного лечения НКВИ все 28 пациентов получали различные инвазивные процедуры: катетеризация мочевого пузыря — 28 больных; искусственная вентиляция легких — 22; постановка центрального и периферического венозного катетера — 27 и 13 соответственно, трахеостомия — 2; продленная гемосорбция в сочетании с гемодиализацией — 2; выполнение процедуры экстракорпоральной мембранной оксигенации — 1; дренирование плевральной полости — 1. Медиана длительности нахождения периферического венозного катетера составила 5 суток (2,5; 7,5) с максимальными значениями от 1 до 14 суток. Среди 27 больных, которым был установлен центральный венозный катетер, в 12 случаях он был поставлен на смену периферическому катетеру, еще у 15 больных он был установлен как первичная манипуляция. Длительность применения центрального венозного катетера составила от 2 до 63 суток с медианой 14,0 суток (7,0; 23,0).

Клиническая картина определялась характерными проявлениями тяжелого течения НКВИ, которые включали синдром интоксикации, поражение органов дыхания с развитием дыхательной недостаточности, синдром системного воспалительного ответа и наблюдались у всех пациентов. Наряду с указанными синдромами у 6 больных в клинической картине отмечен синдром полиорганной недостаточности, еще у 6 больных — острая почечная недостаточность, у 2 больных — острая печеночная недостаточность.

Несмотря на наличие прогнозируемого взаимоотноотягяющего сочетания тяжелого течения НКВИ и инфекции кровяного русла, вызванной резистентными микроорганизмами, у 5 больных отсутствовали анамнестические данные о гипертермии, у 7 больных максимальное значение лихорадки не превышало 38,0 °С и только у 16 больных температура характеризовалась фебрильными значениями (38,0 °С и выше). Медиана длительности лихорадочного периода составила 6 суток (4,0; 15,5).

Сепсис был диагностирован у абсолютного большинства пациентов — у 25 из 28 больных. Медиана максимального числа баллов по шкале SOFA была равна 8 (6,0; 12,0) со значениями от 3 до 21 балла. Шкала SOFA позволяет оценить степень нарушения функционального состояния отдельных систем и организма в целом. Число баллов 12 и менее характерно для органной дисфункции, показатель более 13 баллов свидетельствует о переходе дисфункции в недостаточность. Было установлено, что из 19 пациентов с числом баллов по шкале SOFA ≤ 12 скончалось 10 больных, у всех 6 больных, имевших 13 и более баллов, наступил летальный исход.

Уровень ПКТ более 10,0 нг/мл определяется как лабораторный критерий, свидетельствующий о тяжелом сепсисе или септическом шоке. Медиана максимального значения ПКТ у 25 больных с сепсисом составила 11,0 нг/мл (5,5; 48,0). Таким образом, тяжелое течение сепсиса было подтверждено как высоким показателем по шкале SOFA, так и высоким уровнем ПКТ. Уровень ПКТ в диапазоне больше 0,5, но меньше 2,0 нг/мл имеет клиническую интерпретацию — «возможная системная инфекция», а уровни ПКТ менее 0,5 нг/мл не характерны для системных инфекций. Четверо из 25 пациентов с сепсисом имели показатели менее 0,5 нг/мл (от 0,31 до 0,46 нг/мл); несмотря на это, все они имели четкие клинико-лабораторные критерии тяжелого сепсиса, включая оценку по шкале SOFA 6, 7 и 18 баллов и только в одном случае — 3 балла. Среди указанных 4 больных в 2 случаях было достигнуто выздоровление, еще у 2 пациентов наступил летальный исход (в обоих случаях резистентный патоген выделен после смерти).

Прижизненное обнаружение резистентного патогена установлено только у 15 больных, в 13 случаях летальный исход наступил до окончания бактериологического исследования. Среди 28 пациентов отмечено 18 случаев (64,3%) наступления летального исхода в течение 30 дней от момента забора крови.

Среди 81 культуры резистентных патогенов ведущими возбудителями являлись: *A. baumannii* (38 культур) и *K. pneumoniae* (29 культур, в том числе 24 культуры *K. pneumoniae* CPE и 5 культур *K. pneumoniae* ESBL) (табл. 2). Случаев выделения *S. maltophilia*, *B. ceracia complex*, *P. aeruginosa* CRP не зарегистрировано.

Таблица 2. Спектр резистентных микроорганизмов, выделенных из крови больных НКВИ

Возбудитель	Абсолютное число культур (n = 81)	Доля от общего числа культур, %
<i>A. baumannii</i>	38	46,9
<i>K. pneumoniae</i> CPE	24	29,6
<i>E. faecium</i> VRE	8	9,9
<i>K. pneumoniae</i> ESBL	5	6,2
<i>S. aureus</i> MRSA	5	6,2
<i>E. coli</i> ESBL	1	1,2

Было установлено, что у 22 (78,6 %) пациентов выделялся только один резистентный микроорганизм, в том числе у 14 пациентов был выделен *A. baumannii*, у трех — *K. pneumoniae* ESBL, у двух — *E. faecium* VRE, у одного — *K. pneumoniae* CRE, у одного — *E. coli* ESBL, у одного — *S. aureus* MRSA. Микробные ассоциации резистентных микроорганизмов отмечены у 6 (21,4 %) больных, при этом у всех пациентов был идентифицирован *A. baumannii*, который у четырех больных был выделен совместно с *K. pneumoniae* CRE, у одного больного — совместно с *K. pneumoniae* CRE и *E. faecium* VRE, еще у одного больного — совместно с *E. faecium* VRE. Полученные данные интересно сравнить с результатами изучения этиологического спектра инфекций кровяного русла у 252 больных НКВИ в рамках многоцентрового исследования EUROACT II, в котором доминирующими возбудителями были энтерококки (20,5 %), *A. baumannii* (18,8 %) и *K. pneumoniae* (17,5 %) [10]. Возможным объяснением более низкой доли энтерококков (9,9 %) в нашем исследовании является включение только VRE штаммов, доля которых пока остается довольно невысокой в общей структуре энтерококков. При этом мы наблюдали более высокое число микробных ассоциаций (21,4 % vs 14,7 %), что требует отдельного анализа с включением большего числа больных, но, вероятно, также связано с отличиями в методологии выбора возбудителей в исследованиях.

При бактериологическом исследовании крови наряду с выделением резистентных возбудителей были идентифицированы 36 культур иных микроорганизмов, имеющих различную этиологическую роль в формировании картины инфекции кровяного русла у больных НКВИ. Важнейшими возбудителями были стафилококки (17 культур) и энтерококки (10 культур), также были выделены *Corynebacterium* spp. (4 культуры), *S. enteritidis* (2 культуры) и *C. albicans* (2 культуры). Обращают на себя внимание выделения из крови (3 случая) и из других локусов (5 случаев) *Corynebacterium striatum*. До настоящего времени этиологическая значимость данного микроорганизма как патогена не уточнена, однако выделенные штаммы имели весьма узкий спектр антибиотикограммы и были чувствительны только к ванкомицину и линезолиду. При анализе спектра микроорганизмов, выделенных из других локусов (преимущественно из нижних дыхательных путей), отмечено подтверждение лидирующих позиций двух возбудителей: *A. baumannii* и *K. pneumoniae*.

Медиана уровня по шкале Pitt, предложенной для определения прогноза наступления летального исхода, составила 4,0 (2,25; 6,0) (табл. 3). При классической оценке шкалой Pitt в случае детекции гемокультуры *P. aeruginosa* число баллов 4 и более является критерием значимого риска наступления летального исхода [11]. Дальнейший анализ возможности применения шкалы для иных патогенов, выделенных из крови, определил целесообразность уменьшения этого показателя до 3 баллов [12]. Проведенный нами анализ свидетельствует о сохранении тенденции увеличения риска летального исхода при числе баллов 3 и более. Среди 10 пациентов, имевших 3 и более баллов, летальный исход наступил у 8 больных, а среди 18 пациентов с числом баллов 0–2 — в 10 случаях.

Для подсчета шкалы Pitt используется семь показателей, которые должны быть получены в течение 48 часов до или после момента забора крови, что отчасти ограничивает ее применение. В шкале quick Pitt используется только пять показателей, при этом число баллов 2 и более свидетельствует о высокой вероятности наступления неблагоприятного исхода заболевания. Медиана индекса quick Pitt была

Таблица 3. Распределение больных по шкале Pitt, чел./%

Баллы	Количество больных (n = 28)	Летальные исходы (n = 18)
0	7/25	4/57,1
1	1/3,6	1/100
2	10/35,7	5/50
3	4/14,3	3/75
4	4/14,3	3/75
5	2/7,1	2/100

Таблица 4. Распределение больных по индексу quick Pitt, чел./%

Баллы	Количество больных (n = 28)	Летальные исходы (n = 18)
0	4/14,3	2/50
1	4/14,3	2/50
2	15/53,6	9/60
3	4/14,3	4/100
4	1/3,6	1/100

равна 2,0 (1,0; 2,0), что отражает особо тяжелое течение заболевания. В целом среди 8 больных с числом баллов 0 или 1 летальный исход наступил у 4 больных (50%), а среди 20 пациентов, имевших 2 и более баллов, — у 14 больных (70%) (табл. 4).

Возможность применения шкалы Pitt и quick Pitt при выделении из крови резистентных микроорганизмов у больных с НКВИ требует дальнейшего анализа на более значительной группе пациентов, так как ограничением настоящего исследования является включение в исследование только резистентных штаммов, а также большое число микробных ассоциаций и значимое влияние на исход заболевания собственно тяжелого течения генерализованной вирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2.

Лабораторные показатели, отражающие максимальное отклонение показателей (сегмент данных № 1), свидетельствуют о характерных лабораторных проявлениях «классической» тяжелой системной инфекции: гиперлейкоцитоз ($20,37 \times 10^9/\text{л}$), высокие показатели СРБ и ПКТ (326,0 мг/л и 10,5 нг/мл соответственно). Иные изменения в гемограмме — анемия средней степени тяжести (уровень гемоглобина 80,0 г/л и количество эритроцитов $2,8 \times 10^{12}/\text{л}$) также отражают тяжелое течение системной инфекции. Особенностью лейкоцитарной формулы является крайне низкий уровень медианы абсолютного и относительного числа лимфоцитов ($0,35 \times 10^9/\text{л}$ и 1,72% соответственно), что отражает иммуносупрессию, связанную с вирусом SARS-CoV-2 (табл. 5).

Результаты лабораторных исследований, выполненных в сроки, максимально приближенные к бактериологическому исследованию крови (сегмент данных № 2), свидетельствуют о сохранении ранее описанных лабораторных отклонений. По-прежнему наблюдались повышенные уровни СРБ и ПКТ (100,0 мг/л и 2,58 нг/мл соответственно), анемия (уровень гемоглобина 92,5 г/л) и лейкоцитоз ($11,9 \times 10^9/\text{л}$) в сочетании с абсолютной и относительной лимфопенией ($0,59 \times 10^9/\text{л}$ и 4,87%). Как

Таблица 5. Некоторые лабораторные показатели

Показатель	Сегмент данных № 1 Ме (0,25; 0,75)	Сегмент данных № 2 Ме (0,25; 0,75)
Гемоглобин, г/л	80,0 (72,5; 92,5)	92,50 (81,5; 116,25)
Эритроциты, $10^{12}/л$	2,8 (2,34; 3,51)	3,14 (2,83; 4,03)
Лейкоциты, $10^9/л$	20,37 (12,31; 24,87)	11,90 (7,54; 22,68)
Лимфоциты, $10^9/л$	0,35 (0,32; 0,50)	0,58 (0,43; 0,89)
ПКТ, нг/мл	10,5 (5,13; 50,02)	2,58 (0,88; 15,80)
СРБ, мг/л	326,0 (150,0; 416,0)	100,0 (47,38; 209,85)

видно, указанные показатели, выполненные непосредственно перед или после бактериологического исследования, менее выражены, чем максимальные отклонения, но достоверных отличий указанных показателей не получено.

В процессе стационарного лечения все пациенты получали антимикробную терапию. Широкий спектр антибиотиков, назначенных до получения высева из крови резистентного микроорганизма, включал как базовые схемы лечения — азитромицин, бета-лактамы (амоксциллин в сочетании с клавулановой кислотой и цефалоспорины третьей генерации), респираторные фторхинолоны, так и назначение препаратов второго ряда и препаратов резерва при формировании клинического предположения о возникновении у больного бактериальной суперинфекции, в том числе возможно вызванной «проблемными» микроорганизмами — гликопептиды (полимиксин, колистин, ванкомицин), карбапенемы (меропенем), комбинированные цефалоспорины (цефтазидим/авибактам и цефтолозан/тазобактам).

После получения прижизненного высева из крови резистентного микроорганизма осуществлялась коррекция антимикробной терапии в виде назначения ранее не использованных АМП или изменение тактики введения применяемых АМП в соответствии с рекомендациями по выбору препаратов при диагностике инфекций, вызванных резистентными патогенами [1]. Модификация тактики ведения уже применяемых препаратов включала использование сверхмаксимальных суточных доз (для меропенема и тигециклина) в сочетании с увеличением длительности внутривенного введения разовой дозы (введение через инфузомат). Все больные получали не менее двух АМП. Наиболее часто в качестве базовых препаратов применялись тигециклин и меропенем, реже цефтазидим/авибактам и цефтолозан/тазобактам. Среди 15 пациентов, у которых было прижизненное получение результата бактериологического исследования крови, в девяти случаях назначалась схема регламентированных базовых и дополнительных препаратов, в двух случаях использовалась субоптимальная антимикробная терапия. У четырех больных регламентированные базовые и дополнительные АМП были назначены эмпирически до получения окончательного ответа. В целом выбор АМП даже при получении результатов чувствительности и резистентности микроорганизма является сложной клинико-микробиологической задачей.

A. baumannii, как изолированная культура, так и в составе микробных ассоциаций, является ведущим этиологическим агентом инфекций кровяного русла, вызванных резистентными патогенами у больных НКВИ. У больных НКВИ при-

соединение генерализованной бактериальной инфекции, вызванной резистентной микрофлорой, характеризуется высоким уровнем развития тяжелого сепсиса (89,3 %) и крайне высокими показателями 30-дневной летальности (64,3 %).

Литература

1. Белобородов В. Б., Гусаров В. Г., Дехнич А. В., Замятин М. Н., Зубарева Н. А., Зырянов С. К., Камышова Д. А., Климко Н. Н., Козлов Р. С., Кулабухов В. В., Полушин Ю. С., Руднов В. А., Сидоренко С. В., Шлык И. В., Эдельштейн М. В., Яковлев С. В. Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами. Методические рекомендации Российской не коммерческой 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» // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2020. Т. 17, № 1. С. 52–83. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2020-17-1-52-83>
2. Friedrich A. W. Control of hospital acquired infections and antimicrobial resistance in Europe: The way to go // Wien Med. Wochenschr. 2019. Vol. 169, no. 1. P. 25–30. <http://doi.org/10.1007/s10354-018-0676-5>
3. Lambert H., Gupte J., Fletcher H., Hammond L., Lowe N., Pelling M., Neelam R., Shahid T., Shanks K. COVID-19 as a global challenge: Towards an inclusive and sustainable future // Lancet Planet Health. 2020. Vol. 4, no. 8. P. e312–e314. [https://doi.org/10.1016/S25425196\(20\)30168-6](https://doi.org/10.1016/S25425196(20)30168-6)
4. Пищеничная Н. Ю., Веселова Е. И., Семенова Д. А., Иванова С. С., Журавлев А. С. COVID-19 — новая глобальная угроза человечеству // Эпидемиологические инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2020. Т. 10, № 1. С. 6–13. <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2020.10.1.6-13>
5. Зайцев А. А., Яковлев С. В., Козлов Р. С., Сидоренко С. В., Белевский А. С., Малахов А. Б., Одинаева Н. Д., Захарова И. Н., Свистушкин В. М., Дронов И. А. О применении антибактериальной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 // Терапевтический архив. 2020. Т. 92, № 11. С. 4.
6. Abate S. M., Ahmed Ali S., Mantfardo B., Basu B. Rate of Intensive Care Unit admission and outcomes among patients with coronavirus: A systematic review and Meta-analysis // PLoS ONE. 2020. Vol. 15, no. 7. P. e0235653. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235653>
7. Charlson M. E., Pompei P., Ales K. L., MacKenzie C. R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation // J. Chron. Dis. 1987. Vol. 40. P. 373–383.
8. Korvick J. A., Bryan C. S., Farber B., Beam T. R. Jr., Shenfeld L., Muder R. R., Weinbaum D., Lumish R., Gerding D. N., Wagener M. M., Yu V. L. Prospective observational study of *Klebsiella* bacteremia in 230 patients: Outcome for antibiotic combinations versus monotherapy // Antimicrob. Agents Chemother. 1992. Vol. 36. P. 2639–2644.
9. Battle S. E., Augustine M. R., Watson C. M., Bookstaver P. B., Kohn J., Owens W. B., Baddour L. M., Al-Hasan M. N. Derivation of a quick Pitt bacteremia score to predict mortality in patients with gram-negative bloodstream infection // Infection. 2019. Vol. 47, no. 4. P. 571–578. <https://doi.org/10.1007/s15010-019-01277-7>
10. Buetti N., Tabah A., Loidice A., Ruckly S., Aslan A. T., Montrucchio G., Cortegiani A., Saltoglu N., Kayaaslan B., Aksoy F., Murat A., Akdoğan Ö., Saracoglu K. T., Erdogan C., Leone M., Ferrer R., Paiva J. A., Hayashi Y., Ramanan M., Conway M. A., Barbier F., Timsit J. F. Eurobact 2 study group. Different epidemiology of bloodstream infections in COVID-19 compared to non-COVID-19 critically ill patients: a descriptive analysis of the Eurobact II study // Critical Care. 2022. Vol. 1, no. 26. P. 319. <https://doi.org/10.1186/s13054-022-04166-y>
11. Chow J. W., Yu V. L. Combination antibiotic therapy versus monotherapy for gram-negative bacteraemia: a commentary // Int. J. Antimicrob. Agents. 1999. Vol. 11. P. 7–12.
12. Al-Hasan M. N., Lahr B. D., Eckel-Passow J. E., Baddour L. M. Predictive scoring model of mortality in Gram-negative bloodstream infection // Clin. Microbiol. Infect. 2013. Vol. 19. P. 948–954. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12085>

Статья поступила в редакцию 17 апреля 2024 г.;
рекомендована к печати 13 мая 2024 г.

Контактная информация:

Мусатов Владимир Борисович — канд. мед. наук, доц.; doctormusatov@gmail.com

Яковлев Алексей Авенирович — д-р мед. наук, проф.; aay28@yandex.ru

Гордеева Светлана Александровна — заведующая лабораторией, врач-бактериолог; svetalgor@mail.ru

Носкова Татьяна Владимировна — врач-бактериолог; noskova.t.v.1757@mail.ru

Комарова Александра Яновна — канд. мед. наук, доц.; alexandra-yanovna@yandex.ru

Etiological structure, clinical and epidemiological characteristics of bloodstream infections caused by resistant microorganisms among COVID-19 patients

V. B. Musatov^{1,2}, A. A. Yakovlev^{1,3}, S. A. Gordeeva²,

T. V. Noskova², A. Ya. Komarova¹

¹ St. Petersburg State University,

7–9, Universitetskaya nab., St. Petersburg, 199034, Russian Federation

² Clinical Infectious Disease Hospital named after S. P. Botkin,

3, ul. Mirgorodskaya, St. Petersburg, 191167, Russian Federation

³ City Insurance Medical Company,

2–4, Kuznechny per., St. Petersburg, 191025, Russian Federation

For citation: Musatov V. B., Yakovlev A. A., Gordeeva S. A., Noskova T. V., Komarova A. Ya. Etiological structure, clinical and epidemiological characteristics of bloodstream infections caused by resistant microorganisms among COVID-19 patients. *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine*, 2024, vol. 19, issue 2, pp. 156–168. <https://doi.org/10.21638/spbu11.2024.205> (In Russian)

Infectious diseases caused by resistant pathogens are a serious public health problem. Generalized forms of resistant infections involving the vascular system in the pathological process are often associated with the irrational use of antimicrobial drugs. The pandemic of a new coronavirus infection (COVID-19) was a significant factor that determined further negative trends in the development of antibiotic resistance. The aim of the study was to investigate the spectrum of microorganisms and analyze clinical and epidemiological data in patients with COVID-19 and bloodstream infections caused by resistant bacterial pathogens in the first 10 months of the pandemic. It has been shown that resistant gram-negative microorganisms are the leading etiological cause of bloodstream infections among hospitalized patients. *A. baumannii*, as a mono-etiological agent or as part of microbial associations, is the predominant causative pathogen of generalized infections in COVID-19 patients. A high level of comorbidity according to the Charlson index and previous courses of antibiotic therapy can be regarded as potential out-hospital predictors of contamination by resistant pathogens. The severe course of the COVID-19 including of the phenomenon of immunosuppression and the occurrence of sepsis determine the high level of hospital mortality. The addition of generalized infections is an extremely unfavorable factor that worsens the prognosis for recovery.

Keywords: new coronavirus infection, bloodstream infection, resistant microorganisms, Charlson index, Pitt and quick Pitt bacteremia score.

References

1. Beloborodov V. B., Gusev V. G., Dekhnich A. V., Zamyatin M. N., Zubareva N. A., Zyryanov S. K., Kamysheva D. A., Klimko N. N., Kozlov R. S., Kulabukhov V. V., Polushin Yu. S., Rudnov V. A., Sidorenko S. V., Shlyk I. V., Edelshtein M. V., Yakovlev S. V. Diagnostics and antimicrobial therapy of the infections caused by multiresistant microorganisms. Guidelines of the Association of Anesthesiologists-Intensivists, the Interregional Non-Governmental Organization Alliance of Clinical Chemotherapists

and Microbiologists, the Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC), and NGO Russian Sepsis Forum. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*, 2020, vol. 17, no. 1, pp. 52–83. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2020-17-1-52-83> (In Russian)

2. Friedrich A. W. Control of hospital acquired infections and antimicrobial resistance in Europe: The way to go. *Wien Med. Wochenschr.*, 2019, vol. 169, no. 1, pp. 25–30. <http://doi.org/10.1007/s10354-018-0676-5>
3. Lambert H., Gupte J., Fletcher H., Hammond, L., Lowe, N., Pelling, M., Neelam R., Shahid T., Shanks K. COVID-19 as a global challenge: Towards an inclusive and sustainable future. *Lancet Planet Health*, 2020, vol. 4, no. 8, pp. e312–e314. [https://doi.org/10.1016/S2542-5196\(20\)30168-6](https://doi.org/10.1016/S2542-5196(20)30168-6)
4. Pshenichnaya N. Yu., Veselova E. I., Semenova D. A., Ivanova S. S., Zhuravlev A. S. COVID-19 is a new global threat to humanity. *Epidemiologiia i infeksionnye bolezni. Aktual'nye voprosy*, 2020, vol. 10, no. 1, pp. 6–13. <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2020.10.1.6-13> (In Russian)
5. Zaitsev A. A., Iakovlev S. V., Kozlov R. S., Sidorenko S. V., Belevskij A. S., Malahov A. B., Odinaeva N. D., Zaharova I. N., Svistushkin V. M., Dronov I. A. On the use of antibiotic therapy in patients with the new coronavirus infection COVID-19. *Terapevticheskii arkhiv*, 2020, vol. 92, no. 11, p. 4. (In Russian)
6. Abate S. M., Ahmed Ali S., Mantfardo B., Basu B. Rate of Intensive Care Unit admission and outcomes among patients with coronavirus: A systematic review and Meta-analysis. *PLoS ONE*, 2020, vol. 15, no. 7, P.e0235653. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235653>
7. Charlson M. E., Pompei P., Ales K. L., MacKenzie C. R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J. Chron. Dis.*, 1987, vol. 40, pp. 373–383.
8. Korvick J. A., Bryan C. S., Farber B., Beam T. R. Jr., Shenfeld L., Muder R. R., Weinbaum D., Lumish R., Gerding D. N., Wagener M. M., Yu V. L. Prospective observational study of Klebsiella bacteremia in 230 patients: Outcome for antibiotic combinations versus monotherapy. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1992, vol. 36, pp. 2639–2644.
9. Battle S. E., Augustine M. R., Watson C. M., Bookstaver P. B., Kohn J., Owens W. B., Baddour L. M., Al-Hasan M. N. Derivation of a quick Pitt bacteremia score to predict mortality in patients with gram-negative bloodstream infection. *Infection*, 2019, vol. 47, no. 4, pp. 571–578. <https://doi.org/10.1007/s15010-019-01277-7>
10. Buetti N., Tabah A., Loiodice A., Ruckly S., Aslan A. T., Montrucchio G., Cortegiani A., Saltoglu N., Kayaaslan B., Aksoy F., Murat A., Akdoğan Ö., Saracoglu K. T., Erdogan C., Leone M., Ferrer R., Pava J. A., Hayashi Y., Ramanan M., Conway M. A., Barbier F., Timsit J. F. Eurobact 2 study group. Different epidemiology of bloodstream infections in COVID-19 compared to non-COVID-19 critically ill patients: a descriptive analysis of the Eurobact II study. *Critical Care*, 2022, vol. 1, no. 26, p. 319. <https://doi.org/10.1186/s13054-022-04166-y>
11. Chow J. W., Yu V. L. Combination antibiotic therapy versus monotherapy for gram-negative bacteraemia: a commentary. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 1999, vol. 11, pp. 7–12.
12. Al-Hasan M. N., Lahr B. D., Eckel-Passow J. E., Baddour L. M. Predictive scoring model of mortality in Gram-negative bloodstream infection. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2013, vol. 19, pp. 948–954. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12085>

Received: April 17, 2024

Accepted: May 13, 2024

Authors' information:

Vladimir B. Musatov — PhD in Medicine, Associate Professor; doctormusatov@gmail.com

Alexey A. Yakovlev — Dr. Sci. in Medicine, Professor; aay28@yandex.ru

Svetlana A. Gordeeva — Chief of Laboratory, Bacteriologist Doctor; svetlagor@mail.ru

Tatiana V. Noskova — Bacteriologist Doctor; noskova.t.v.1757@mail.ru

Alexandra Ya. Komarova — PhD in Medicine, Associate Professor; alexandra-yanovna@yandex.ru